



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 278 079**

(51) Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

C07K 14/51 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

C12P 19/34 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

C07K 14/475 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02802562 .5**

(86) Fecha de presentación : **31.10.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1440159**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2004**

(54) Título: **Proteínas morfogénicas óseas (BMP), receptores de BMP y proteínas de unión a BMP y su utilización en el diagnóstico y en el tratamiento del glaucoma.**

(30) Prioridad: **31.10.2001 US 334852 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

(73) Titular/es: **Alcon, Inc.**
Bösch 69, P.O. Box 62
6331 Hünenberg, CH
University of North Texas Health Science Center,
Office of Research

(72) Inventor/es: **Clark, Abbot, F. y**
Wordinger, Robert, J.

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proteínas morfogénicas óseas (BMP), receptores de BMP y proteínas de unión a BMP y su utilización en el diagnóstico y en el tratamiento del glaucoma.

1. Campo de la invención

La presente invención da a conocer procedimientos y reactivos para el diagnóstico y el tratamiento del glaucoma y los trastornos relacionados.

2. Descripción de la técnica relacionada

Los "glaucomas" son un grupo de enfermedades debilitantes de los ojos que son la causa principal de ceguera irreversible en los Estados Unidos y en otros países desarrollados. El glaucoma primario de ángulo abierto ("PoAG"), la forma más común de glaucoma, se caracteriza por la degeneración de la malla trabecular, conduciendo a la obstrucción de la capacidad normal del humor acuoso de salir del ojo sin cierre del espacio (es decir, el "ángulo") entre el iris y la córnea (Vaughan, D. *et al.*, (1992)). Una característica de dicha obstrucción en la enfermedad es la presión intraocular ("IOP") incrementada, que resulta en la pérdida gradual de la visión y en ceguera si no se trata adecuadamente y a tiempo. Se estima que la enfermedad afecta a entre 0,4% y 3,3% de la población adulta de más de 40 años (Leske, M.C. *et al.*, (1986); Bengtsson, B., (1989); Strong, N.P., (1992)). Además, la prevalencia de la enfermedad se incrementa con la edad hasta superar el 6% de las personas de 75 o más años (Strong, N.P., (1992)).

Debido a que la IOP incrementada es una característica fácilmente medible del glaucoma, se realiza un cribado diagnóstico de la enfermedad mayoritariamente mediante la medición de la presión intraocular (tonometría) (Strong, N.P., (1992); Greve, M. *et al.*, (1993)). Por desgracia, debido a que los intervalos de presión glaucomatosa y normal se solapan, estos procedimientos resultan de valor limitado a menos que se obtengan múltiples lecturas (Hitchings, R.A., (1993); Tuck, M.W. *et al.*, 1993; Vaughan, D. *et al.*, (1992); Vernon, S.A., (1993)). Por ello, con frecuencia se llevan a cabo procedimientos adicionales, tales como el examen directo del disco óptico y la determinación del grado de pérdida del campo visual del paciente, con el fin de mejorar la exactitud del diagnóstico (Greve, M. *et al.*, (1993)).

El glaucoma afecta a tres tejidos diferentes del ojo. La IOP incrementada asociada con el PoAG se debe a cambios morfológicos y bioquímicos en la malla trabecular (TM), un tejido situado en el ángulo entre la córnea y el iris. La mayor parte del humor acuoso nutritivo sale por el segmento anterior del ojo a través de la TM. La pérdida progresiva de células de la TM y la acumulación de residuos extracelulares en la TM del ojo glaucomatoso conduce a un incremento de la resistencia a la salida de flujo acuoso (Lutjen-Drecoll y Rohen, 1996; Rohen, 1983; Rohen *et al.*, 1993; Grierson y Calthorpe, 1988), elevando de esta manera la IOP. La IOP incrementada, así como otros factores, tales como la isquemia, causan cambios degenerativos en la cabeza del nervio óptico (ONA), conduciendo a una "excavación" progresiva de la ONA (Varma y Minckler, 1996; Hernández y Gong, 1996; Hernández *et al.* 1990; Hernández y Pena, 1997; Morrison *et al.*, 1990) y la pérdida de células ganglionares y axones retinianos (Quigley *et al.*, 2000; Quigley, 1999; Quigley *et al.*, 1995; Kerrigan *et al.*, 1997). Los mecanismos moleculares detallados responsables de los daños glaucomatosos en la TM, ONA y células ganglionares retinianas son desconocidos.

La terapia actual del glaucoma se centra en reducir la IOP, un factor de riesgo importante del desarrollo y progresión de glaucoma. Estas terapias reducen la IOP, pero no tratan directamente los mecanismos patogénicos, por lo que la enfermedad continúa progresando. Como mínimo la mitad de los pacientes con glaucoma no han sido diagnosticados, y cuando el glaucoma ha sido diagnosticado en estos pacientes, ya han perdido aproximadamente el 40% de sus células ganglionares retinianas. Por lo tanto, son necesarios procedimientos para la detección y diagnóstico precoces del glaucoma.

En vista de la importancia del glaucoma, y a lo inadecuado por lo menos en parte de los procedimientos de diagnóstico anteriores, resultaría deseable disponer de un procedimiento mejorado, más exacto para diagnosticar el glaucoma en sus primeros estadios. Además, resultaría deseable disponer de nuevos agentes terapéuticos que trataran los mecanismos patogénicos glaucomatosos.

Sumario de la invención

La presente invención supera éstas y otras desventajas de la técnica anterior proporcionando procedimientos para el diagnóstico precoz del glaucoma.

En determinadas formas de realización específicas, la invención proporciona un procedimiento para diagnosticar el glaucoma en una muestra obtenida de una célula o líquido corporal mediante la detección de la expresión alterada de un gen miembro de una familia de proteínas morfogénicas óseas. Este procedimiento se proporciona en la reivindicación 1. Se proporcionan formas de realización ventajosas en la reivindicación dependiente 5.

En general, los procedimientos de la invención pueden incluir obtener una muestra de un individuo y extraer el ADN de dicha muestra. A continuación, se utilizan unos cebadores de PCR seleccionados para miembros específicos de la familia del gen de BMP con el fin de amplificar regiones relevantes del gen extraído, obteniendo un producto de PCR. El producto de PCR se resuelve mediante una técnica que identifica efectivamente las diferencias en la secuencia

de ADN entre la forma normal y la mutada del gen específico de la familia de BMP que se está evaluando (el ADN extraído). Las diferencias identificadas entre las secuencias son indicativas de glaucoma.

La muestra de tejido o de líquido para la utilización en los procedimientos de la invención puede ser de células de sangre o de la boca.

Típicamente, las secuencias de cebador presentarán una longitud de entre aproximadamente 10, 15 ó 18 nucleótidos y aproximadamente 20, o aproximadamente 30 nucleótidos. Las secuencias más largas, por ejemplo de 40, 50, 80, 90, 95, 100, incluso hasta la longitud completa, resultan todavía más preferidos para determinadas formas de realización. Las longitudes de oligonucleótidos de por lo menos aproximadamente 18 a 20 nucleótidos se encuentran bien aceptadas por los expertos en la materia como suficientes para una hibridación suficientemente específica para que resulte útil como sonda molecular, tal como describe Lathe (1985), cuya referencia se incorpora específicamente a la presente memoria como referencia con este fin. Preferentemente, la secuencia de nucleótidos consta de 20 a 100 nucleótidos contiguos de SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53. Se contempla asimismo que las secuencias de cebador consten de secuencias de por lo menos 10, 15 ó 18 nucleótidos contiguos a las secuencias de genes de receptor de BMP y de proteínas asociadas a BMP, las secuencias de las cuales son conocidas.

Resultan útiles como sondas de hibridación las moléculas de ácidos nucleicos con tramos de 10, 18, 20, 30, 50, 60, 65 o incluso hasta 100 nucleótidos aproximadamente, complementarios a cualquiera de entre SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53. Los expertos en la materia reconocen que los cebadores o sondas con una longitud de nucleótidos de aproximadamente 18 nucleótidos proporcionan una hibridación altamente específica con una secuencia diana. El tamaño total del fragmento, así como el tamaño de los tramos complementarios, en última instancia dependerá del uso aplicado que se pretenda para el segmento particular de ácidos nucleicos. Los fragmentos más pequeños generalmente resultarán útiles en formas de realización de hibridación, en las que la longitud de la región complementaria puede ser variada, tal como entre aproximadamente 10, 18, 20 ó 30 y aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90 ó 100 nucleótidos, o incluso de longitud completa según las secuencias complementarias que se desee detectar.

En las formas de realización específicamente preferidas, los cebadores constan de secuencias contiguas de SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53. En otras formas de realización preferidas, los cebadores consisten de secuencias contiguas a genes de receptor de BMP (dadas a conocer en Dijke *et al.*, 1993; Astrom *et al.*, 1999; Nohno *et al.*, 1995, que se incorporan a la presente memoria en su totalidad como referencia) o de genes asociados a BMP, tales como la cordina (NCBI NM_029130), la gremlina (Murphy *et al.*, 1999; McMahon *et al.*, 2000), la folistatina (NCBI NM_003892) o bambi (NCBI NM_005791). Más preferentemente, los cebadores consisten de una secuencia contigua a SEC ID nº 3. En determinados aspectos, por lo menos algunos de los cebadores pueden incluir además un marcaje detectable.

En otras formas de realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar el glaucoma mediante la administración a un paciente que lo necesita, de una composición que comprende una secuencia que consta por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituidos por un agonista BMP2, un agonista BMP4, un agonista BMP5, un agonista de BMP7, un agonista de Smad 1/5, un antagonista de la cordina, un antagonista de la gremlina y un antagonista de la folistatina.

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar un agente terapéutico para el tratamiento del glaucoma. Pueden identificarse agentes terapéuticos, por ejemplo mediante:

- a) la obtención de una primera composición que comprende una población de células recombinantes que expresan BMP-2A, BMP4, BMP5 o BMP7;
- b) la obtención de una sustancia candidata;
- c) la incubación de dicha composición y dicha sustancia candidata;

el ensayo de dicha composición para su capacidad de activar rutas de señalización de Smad inducidas por BMP y/o la expresión génica regulada por BMP; y la identificación de una sustancia candidata que inhiba o estimule estos efectos corriente abajo de la BMP.

Otro aspecto de la invención son kits diagnósticos que contienen secuencias de la presente invención y reactivos adecuados, tales como un marcaje detectable unido a una proteína, péptido o al anticuerpo mismo. Alternativamente, el marcaje detectable puede unirse a una segunda secuencia que se hibride selectivamente a una secuencia de la invención.

Entre las formas de realización relacionadas se incluyen kits terapéuticos que incluyen formulaciones farmacéuticamente aceptables de las secuencias de ácidos nucleicos o de secuencias de péptido o de proteína dadas a conocer en la presente memoria. Estos kits resultan útiles en la detección de la expresión alterada de genes y proteínas BMP en muestras clínicas para el diagnóstico del glaucoma.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos forman parte de la presente especificación y se incluían para demostrar adicionalmente determinados aspectos de la presente invención. La invención podrá entenderse mejor haciendo referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las formas de realización específicas presentadas en la presente memoria.

Fig. 1. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de BMP2A.

Fig. 2. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de BMP4.

Fig. 3. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de BMP5.

Fig. 4. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de BMP7.

Fig. 5. Ruta de señalización de proteína morfogénica ósea. Los dímeros de proteína morfogénica ósea (BMP) se une a un complejo de membrana compuesto de receptores 1 y 2 de BMP, que son serina/treonina quinasas. Los Smads (Smad1/Smad5) reguladores resultan fosforilados y se asocian con un co-Smad (Smad 4). Este complejo Smad resultante entra en el núcleo, en el que se asocia con factores de transcripción (TF) y regula la expresión génica. Las proteínas asociadas a la BMP actúan como antagonistas de la BMP añadiéndose a BMP y evitando la interacción de BMP con receptores de BMP.

Fig. 6. Expresión de BMP en células y tejidos de la TM humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR de BMP procedentes de muestras de ADNc generados a partir de análisis de PCR-RT de la expresión de BMP en células (carriles 1 a 5) y tejidos de la TM (carriles 6 y 7) humanas. L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control interno positivo de la PCR-RT.

Fig. 7. Expresión de receptores de BMP en células y tejidos de la TM humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados en análisis de PCR-RT de receptores de BMP en células (carriles 1 a 5) y tejidos de la TM (carriles 6 y 7) humana. L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control interno positivo de la PCR-RT.

Fig. 8. Expresión de BMP en astrocitos de la ONA humana, tejidos de la ONA y en astrocitos cerebrales humanos. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados en análisis PCR-RT de la expresión de BMP en astrocitos de la ONA humana (carriles 1 a 5), tejido de la ONA (carril 6) y astrocitos cerebrales humanos (carril 7). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control interno positivo de PCR-RT.

Fig. 9. Expresión de BMP en líneas celulares de lámina cribosa humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados en análisis PCR-RT de células de lámina cribosa humana (carriles 1 a 9). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control interno positivo de PCR-RT.

Fig. 10. Expresión de receptores de BMP en astrocitos de ONA humana, tejidos de la ONA y astrocitos cerebrales humanos. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados en análisis PCR-RT de la expresión de receptores de BMP en astrocitos de cabeza de nervio óptico (ONA) humana (carriles 1 a 5), tejido de la ONA (carril 6) y astrocitos cerebrales humanos (carril 7). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control positivo de PCR-RT.

Fig. 11. Expresión de receptores de BMP en líneas celulares de lámina cribosa humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados mediante análisis de PCR-RT de células de lámina cribosa humana (carriles 1 a 9). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control positivo de PCR-RT.

Fig. 12. Inmunotransferencia western de BMP y de la expresión de receptores de BMP en cultivo de células de TM humana, astrocitos de cabeza de nervio óptico (ONA) y en células de lámina cribosa. Detección quimioluminiscente de proteínas BMP y receptores de BMP en células de malla trabecular humana (carriles 1 y 2), astrocitos de la ONA (carriles 3 y 4) y células de lámina cribosa (carriles 5 y 6). El tamaño de las proteínas se indica en kDa.

Fig. 13. Expresión de ARNm de proteínas asociadas a BMP en células de TM humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generadas en análisis de PCR-RT de células de TM humana (carriles 1 a 5). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó β -actina como control positivo interno de PCR-TM.

Fig. 14. Expresión de ARNm de proteínas asociadas a BMP en células de lámina cribosa humana y en astrocitos de la ONA. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generadas en análisis PCR-RT de células de lámina cribosa (LC) (carriles 1 a 7) y en astrocitos (ONA) de la ONA (carriles 8 a

11). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó β -actina como control positivo de PCR-RT.

Fig. 15. Ilustra la expresión incrementada del antagonista de BMP gremlina (CKTSF1B1) en células glaucomatosas de la TM. Se evaluó la expresión génica utilizando series génicas Affymetrix (chip génico Affymetrix U133A).

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Se ha propuesto que la malla trabecular desempeña un importante papel en el flujo normal del humor acuoso, y se ha planteado que constituye el sitio principal de resistencia al flujo hacia afuera en los ojos glaucomatosos. Las células de la malla trabecular humana (HTM) son células especializadas que revisten los canales de flujo externo por los que el humor acuoso sale del ojo. La alteración de la función sintética de las células puede encontrarse implicada en la patogénesis del POAG, glaucoma por esteroides y otros tipos de glaucoma.

A pesar de años de investigación intensiva, los mecanismos moleculares exactos responsables del daño glaucomatoso en el ojo no se conocen. La investigación recientemente ha sugerido que los factores de crecimiento podrían resultar importantes en el mantenimiento de la homeostasis normal en los tejidos oculares asociados al glaucoma, y que las alteraciones en el factor de crecimiento/receptores del factor de crecimiento podrían desempeñar un papel en la patogénesis del glaucoma. Los factores de crecimiento son una familia muy grande de polipéptidos que controlan el crecimiento y diferenciación celulares. Estas moléculas presentan una diversidad de efectos específicos de células sobre la expresión génica, composición y deposición de la matriz extracelular, la organización citoesquelética y la regulación de funciones celulares. La TM expresa una amplia diversidad de factores de crecimiento, receptores de factor de crecimiento (Tripathi *et al.*, 1993a; Tripathi *et al.*, 1993b; Tripathi *et al.*, 1994a; Tripathi *et al.*, 1994b; Wordinger *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1999), así como neurotrofina/factores neurotróficos y sus receptores (Liu *et al.*, 2001; Wordinger *et al.*, 2000). Los astrocitos de la ONA y las células de la lámina cribosa, dos tipos celulares de la cabeza del nervio óptico, expresan factores de crecimiento, neurotrofinas y sus receptores (Lambert *et al.*, 2001; Pena *et al.*, 1999). El humor acuoso también contiene una diversidad de factores de crecimiento, incluyendo FGF2, EGF, TGF β , HGF (Tripathi *et al.*, 1996; Tripathi *et al.*, 1991; Tripathi *et al.*, 1992; Hu y Ritch, 2001), así como neurotrofinas (Chundru *et al.*, 2000). Se ha informado de niveles incrementados de TGF β -2 y HGF de humor acuoso en pacientes de POAG (Tripathi *et al.*, 1994c; Inatani *et al.*, 2001; Picht *et al.*, 2001). Pueden encontrarse implicados factores de crecimiento en el glaucoma mediante la alteración del desarrollo y/o funcionamiento normales de la TM y de la ONA.

La presente invención surge en parte del reconocimiento de que las proteínas morfogénicas óseas (BMP) no sólo inducen la formación de hueso y de cartílago, sino que son citoquinas multifuncionales que presentan un amplio abanico de efectos sobre numerosos tipos celulares (Hogan 1996; Reddi, 1997) y se expresan en células tanto de la malla trabecular humana (HTM) como de la cabeza del nervio óptico (ONA) (Wordinger *et al.*, 2002). Las BMP son miembros de la superfamilia TGF β y existen aproximadamente 15 a 20 genes de BMP en el hombre, 3 receptores de BMP y varias proteínas asociadas a BMP que funcionan como antagonistas de las BMP (Yamashita *et al.*, 1996). Las BMP señalizan por medio de un complejo receptor que consiste en BMPR-I y BMPR-II. Se ha informado de que los miembros de la superfamilia TGF β y TGF β R (Agarwal *et al.*, 1997; Lambert *et al.*, 1997) y GDNF y GDNFR (Wordinger *et al.*, 1999; Liu *et al.*, 1999) se expresan en células tanto de la HTM como de la ONH.

Las BMP y receptores de BMP se expresan en tejidos oculares (Obata *et al.*, 1999; You *et al.*, 1999), aunque los trabajos anteriores se han centrado en el desarrollo ocular. La función de las BMP resulta importante en el desarrollo ocular debido a que la alteración dirigida de los genes que codifican las BMP en ratones conduce a defectos severos del desarrollo en la retina y el cristalino (Jena *et al.*, 1997; Luo *et al.*, 1995; Dudley *et al.*, 1995). La BMP-2, BMP-4 y BMP-7 se encuentran implicadas en el desarrollo de la retina y del cristalino (Jena *et al.*, 1997; Furuta y Hogan, 1998; Reddi, 2000; Trouse *et al.*, 2001). BMP-6 y BMP-7 aparentemente también desempeñan un papel en la protección de las neuronas frente a daños hipoglucémicos o isquémicos (Nonner *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2001) y BMP2 se ha demostrado que potencia la expresión de neurotrofinas de células ganglionares (Zhang *et al.*, 1998). Los ratones heterocigóticos knock-out haploinsuficientes para Bmp4 presentan fenotipos oculares entre los que se incluyen la disgénesis del segmento anterior, IOP elevada, y anomalías del nervio óptico (Chang *et al.*, 2001). Se dispone de información muy limitada sobre el papel de las BMP en el ojo postnatal humano.

Mohan y colaboradores (1998) informaron de que BMP-2 y BMP-4 y los receptores de las BMP se expresaban en células de la córnea adulta y sugirieron de que la función de las BMP podría incluir la proliferación y apoptosis de los queratocitos. You y colaboradores (1999) corroboraron este estudio e informaron asimismo de la expresión de BMP-3, BMP-5 y BMP-7 en células de epitelio corneal y estromales *ex vivo* y en cultivo. Informaron de que el nivel de transcripción de las BMP era más elevado en el estroma, mientras que el nivel para los receptores era más elevado en el cultivo de células epiteliales corneales.

Mediante la utilización de PCR-RT, los presentes inventores descubrieron ARNm para BMP, receptores de BMP llamados BMPR-IA, BMPR-IB y BMPR-II, así como las proteínas de unión a BMP gremlina, cordina, folistatina y bambi, en la HTM, lámina cribosa (LC) y líneas celulares de astrocitos y tejidos del ONH (Wordinger *et al.*, 2002). Los presentes inventores descubrieron además que las células de HTM y ONH expresan proteínas BMP-2, BMP-4, BMP-5 y BMP-7.

El glaucoma se diagnostica mediante la caracterización de cambios genéticos en los genes de miembros de la familia de señalización de BMP. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “gen miembro de la familia de las proteínas morfogénicas óseas” y “familia de señalización de BMP” se refiere a todas las BMP, receptores de BMP y proteínas asociadas. La expresión “cambios genéticos” es bien conocida por los expertos en la materia. Existen numerosos ejemplos de enfermedades asociadas a cambios genéticos en genes específicos (por ejemplo ver Cummings, 1997; Strachan *et al.*, 1996; Jorde *et al.*, 1999). Los cambios genéticos en un gen específico (por ejemplo BMP) pueden determinarse utilizando una diversidad de técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, tales como SSCP, DGGE, ASO, RFLP, análisis de heterodúplex, CCM, PTT y corte por ARNasa (ver Birren *et al.*, 1998).

El glaucoma puede estar causado por la expresión alterada de uno o más genes de la familia de las BMP en el ojo, que conduce a IOP elevada y/o a neuropatía óptica glaucomatosa. La expresión “expresión alterada del gen de BMP” se refiere a una expresión de este producto génico diferente de la normal. El término también puede referirse a alteraciones de la secuencia del gen o proteína. El gen normal de la BMP ha sido bien caracterizado (ver lo expuesto anteriormente), y la expresión de la BMP ha sido informada en una diversidad de tejidos, incluyendo la TM y el NOH. Los cambios genéticos en la región codificante de los genes de la familia de BMP puede alterar la función de estas proteínas. Los cambios genéticos fuera de la región codificante también pueden conducir al glaucoma.

Es bien conocido por los expertos en la materia que los “cambios en el exterior” de la región codificante de un gen específico resultan importantes en la regulación de la expresión génica. Por ejemplo, la región más arriba (5') de la región codificante de la mayoría de genes es conocida como la región promotora que “promueve” y regula la expresión de ese gen. La región promotora contiene numerosas secuencias de nucleótidos reconocidas por diversos factores de transcripción y proteínas de unión a ADN que son responsables de la activación o represión de la expresión génica. Las regiones más abajo (3') del gen puede determinar la poliadenilación del producto génico, regulando de esta manera el procesamiento y traducción del ARN en el producto génico.

La expresión alterada de los genes o mutaciones de las BMP en la secuencia de los genes que es indicativa de glaucoma puede detectarse utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, se contempla que pueda utilizarse un fragmento de ácidos nucleicos de prácticamente cualquier longitud, estando preferentemente limitada la longitud total por la facilidad de preparación y utilización en el protocolo pretendido. Las secuencias de ácidos nucleicos dadas a conocer en la presente memoria también pueden presentar utilidad como sondas o cebadores en formas de realización de hibridación de ácidos nucleicos. Como tales, se contempla que presenten utilidad particular los segmentos de ácidos nucleicos que comprenden una región de secuencia que consta de por lo menos una secuencia contigua de 14 nucleótidos de longitud que presenta la misma secuencia, o es complementaria, a una secuencia contigua de 14 nucleótidos de longitud de BMP-2A (SEC ID nº 1), BMP-4 (SEC ID nº 3), BMP-5 (SEC ID nº 5), BMP-7 (SEC ID nº 7), BMP-RIA (SEC ID nº 37), BMP-RIB (SEC ID nº 39), BMP-RII (SEC ID nº 41), cordina (SEC ID nº 43), gremlina (SEC ID nº 45), folistatina (SEC ID nº 47) o bambi (SEC ID nº 53). Las secuencias complementarias o idénticas contiguas de mayor longitud, por ejemplo las de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 100, 200, 500, 1.000 nucleótidos (incluyendo todas las longitudes intermedias) e incluso hasta las secuencias de longitud completa de aproximadamente 1.547 nucleótidos (para BMP-2A), 1.946 nucleótidos (para BMP-4), 2.153 nucleótidos (para BMP-5) y 1.878 nucleótidos (para BMP-7), 2.932 nucleótidos (para BMP-RIA), 2.032 nucleótidos (para BMP-RIB), 3.611 nucleótidos (para BMP-RII), 3.561 nucleótidos (para cordina), 4.049 nucleótidos (para gremlina), 1.386 nucleótidos (para folistatina) y 1.523 nucleótidos (para bambi), también resultarán de utilidad en determinadas formas de realización.

Se pondrá fácilmente de manifiesto que las “longitudes intermedias”, en este contexto, se refieren a cualquier longitud entre los intervalos indicados, tales como 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, etc.; 21, 22, 23, etc.; 30, 31, 32, etc.; 50, 51, 52, 53, etc.; 100, 101, 102, 103, etc.; 150, 151, 152, 153, etc.; incluyendo todos los números enteros comprendidos en los intervalos entre 200 y 500; entre 500 y 1.000, entre 1.000 y 2.000, hasta, e incluyendo, secuencias de 2.001, 2.002, 2.050, 2.051 y similares.

La capacidad de estas sondas de ácidos nucleicos y cebadores de hibridarse específicamente a secuencias codificantes y cebadores de BMP para amplificar específicamente secuencias de BMP permite que resulten de utilidad en la detección de la presencia de secuencias complementarias en una muestra dada. Sin embargo, se contemplan otros usos, incluyendo la utilización de la información de secuencia para la preparación de cebadores de especies mutantes, o de cebadores para la utilización en la preparación de otras construcciones genéticas.

Las moléculas de ácidos nucleicos con regiones de secuencia que consisten en tramos contiguos de nucleótidos de 10, 20, 30, 50 o incluso de 100 a 200 nucleótidos aproximadamente, idénticos o complementarios a BMP-2A (SEC ID nº 1), BMP4 (SEC ID nº 3), BMP-5 (SEC ID nº 5), BMP7 (SEC ID nº 7), BMP-RIA (SEC ID nº 37), BMP-RIB (SEC ID nº 39), BMP-RII (SEC ID nº 41), cordina (SEC ID nº 43), gremlina (SEC ID nº 45), folistatina (SEC ID nº 47) o bambi (SEC ID nº 53) se contemplan particularmente como sondas de hibridación para la utilización, por ejemplo, en ensayos de evaluación de SNP y de hibridación en fase sólida, además de transferencia southern y northern. Esto permitiría analizar genes estructurales o reguladores de BMP, tanto en tejidos como en células. El tamaño total del fragmento, así como el tamaño del tramo o tramos complementarios, dependerá finalmente del uso aplicado pretendido del segmento particular de ácidos nucleicos. Los fragmentos de tamaño más reducido generalmente resultarán útiles en formas de realización de hibridación, en las que la longitud de la región complementaria contigua puede variarse, tal como entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 nucleótidos, aunque pueden utilizarse tramos complementarios contiguos mayores, de hasta aproximadamente 1.547 nucleótidos (para BMP-2A), de 1.946 nucleótidos

(para BMP-4), 2.153 nucleótidos (para BMP-5) y 1.878 nucleótidos (para BMP-7), 2.932 nucleótidos (para BMP-RIA), 2.032 nucleótidos (para BMP-RIB), 3.611 nucleótidos (para BMP-RII), 3.561 nucleótidos (para la cordina), 4.049 nucleótidos (para la gremlina), 1.386 nucleótidos (para la folistatina) y 1.523 nucleótidos (para bambi), según la longitud de las secuencias complementarias que se desee detectar.

La utilización de una sonda de hibridación de aproximadamente 10 a 14 nucleótidos de longitud permite la formación de una molécula dúplex que es tanto estable como selectiva. Las moléculas con secuencias complementarias contiguas a lo largo de tramos de más de 10 bases de longitud resultan generalmente preferidas, aunque, con el fin de incrementar la estabilidad y la selectividad del híbrido, y de esta manera mejorar la calidad y grado de las moléculas híbridas específicas obtenidas, generalmente resulta preferido diseñar moléculas de ácidos nucleicos con tramos complementarios al gen de 15 a 20 nucleótidos contiguos, o incluso de mayor longitud donde se desee.

Pueden seleccionarse sondas de hibridación de cualquier parte de cualquiera de las secuencias dadas a conocer en la presente memoria. Sólo se requiere revisar la secuencia proporcionada en la SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53 y seleccionar cualquier parte continua de la secuencia, de entre aproximadamente 10 nucleótidos de longitud y la secuencia de longitud completa, que se desee utilizar como sonda o cebador. La elección de secuencias de sonda y cebador puede encontrarse gobernada por diversos factores, tales como, únicamente a título de ejemplo, que puede desearse utilizar cebadores que partan de los extremos de la secuencia total, o de los extremos de las secuencias codificantes del dominio funcional, con el fin de amplificar más ADN.

El procedimiento de selección y de preparación de un segmento de ácidos nucleicos que incluye una secuencia contigua de entre el interior de BMP-2A (SEC ID nº 1), BMP4 (SEC ID nº 3), BMP-5 (SEC ID nº 5), BMP7 (SEC ID nº 7), BMP-RIA (SEC ID nº 37), BMP-RIB (SEC ID nº 39), BMP-RII (SEC ID nº 41), cordina (SEC ID nº 43), gremlina (SEC ID nº 45), folistatina (SEC ID nº 47) o bambi (SEC ID nº 53) puede alternativamente describirse como la preparación de un fragmento de ácidos nucleicos. Evidentemente también pueden obtenerse fragmentos mediante otras técnicas, tales como, por ejemplo, mediante rotura mecánica o mediante digestión con enzimas de restricción. Pueden prepararse fácilmente segmentos o fragmentos pequeños de ácidos nucleicos mediante, por ejemplo, la síntesis directa del fragmento por medios químicos, como es práctica común utilizando un sintetizador automático de oligonucleótidos. Además, pueden obtenerse fragmentos mediante la aplicación de tecnología de reproducción de ácidos nucleicos, tal como la tecnología PCRTM de las patentes US nº 4.683.202 y nº 4.682.195 (cada una incorporadas a la presente memoria como referencia), mediante la introducción de secuencias seleccionadas en vectores recombinantes para la producción recombinante, y mediante otras técnicas de ADN recombinante generalmente conocidas por los expertos en biología molecular.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, las secuencias de nucleótidos de la invención pueden utilizarse por su capacidad de formar selectivamente moléculas dúplex con tramos complementarios de genes o ADNc de BMP. Dependiendo de la aplicación contemplada, se deseará utilizar grados diversos de selectividad de hibridación para conseguir grados diversos de selectividad de la sonda hacia la secuencia diana. Para las aplicaciones que requieran selectividad elevada, típicamente se deseará utilizar condiciones relativamente restrictivas para formar los híbridos, por ejemplo se seleccionarán condiciones de salinidad relativamente reducida o de temperatura elevada, tal como las proporcionadas por NaCl 0,02 a 0,15 M a temperaturas de 50°C a 70°C. Estas condiciones selectivas toleran poco o ningún desapareamiento entre la sonda y la cadena molde o diana, y resultaría particularmente adecuada para examinar los genes de BMP.

Evidentemente, para algunas aplicaciones, por ejemplo en las que se desee preparar o identificar mutantes que utilizan una cadena cebadora mutante hibridada con un molde subyacente o en el caso de que se desee aislar secuencias codificantes de BMP de especies relacionadas, equivalentes funcionales, o similares, resultarán típicamente necesarias condiciones de hibridación menos restrictivas con el fin de permitir la formación del heterodúplex. En estas circunstancias, puede desearse utilizar condiciones tales como concentraciones salinas de 0,15 M a 1,0 M, a temperaturas comprendidas entre 20°C y 55°C. De esta manera pueden identificarse con facilidad especies de hibridación cruzada como señales de hibridación positiva con respecto a las hibridaciones de control. En cualquier caso, se aprecia generalmente que pueden obtenerse condiciones más restrictivas reduciendo las concentraciones de NaCl o mediante la adición de cantidades crecientes de formamida, que sirve para desestabilizar el dúplex híbrido de la misma manera que la temperatura incrementada. De esta manera, pueden manipularse con facilidad las condiciones de hibridación, y de esta manera resultarán generalmente en un procedimiento de selección dependiendo de los resultados deseados.

En determinadas formas de realización, resultará ventajoso utilizar secuencias de ácidos nucleicos de la presente invención en combinación con un medio apropiado, tal como un marcaje, para identificar la hibridación. Se conocen en la técnica una amplia diversidad de medios indicadores apropiados, incluyendo ligandos fluorescentes, radioactivos, enzimáticos u otros, tal como avidina/biotina, capaces de proporcionar una señal detectable. En formas de realización preferidas, resultará probablemente deseable utilizar un marcaje fluorescente o una etiqueta enzimática, tal como ureasa, fosfatasa alcalina o peroxidasa, en lugar de reactivos radioactivos u otros reactivos ambientalmente no deseables. En el caso de las etiquetas enzimáticas, se conocen sustratos indicadores colorimétricos que pueden utilizarse para proporcionar un medio visible para el ojo humano, o espectrofotométricamente para identificar la hibridación específica con muestras que contienen ácidos nucleicos complementarios.

En general, se contempla que las sondas de hibridación indicadas en la presente memoria resultarán útiles tanto como reactivos en la hibridación en solución, así como en formas de realización que utilizan una fase sólida. En las formas de realización que implican una fase sólida, el ADN (o ARN) de ensayo se adsorbe o fija de otra manera a una matriz o superficie seleccionada. Este ácido nucleico de una cadena fija se somete a continuación a hibridación específica con sondas seleccionadas bajo condiciones deseadas. Las condiciones deseadas dependen de las circunstancias particulares basándose en los criterios particulares requeridos (dependiendo, por ejemplo, del contenido de G+C, el tipo de ácido nucleico diana, la fuente de ácido nucleico, el tamaño de la sonda de hibridación, etc.). Tras el lavado de la superficie hibridada para eliminar las moléculas de sonda unidas no específicamente, se detecta, o incluso se cuantifica, la hibridación específica, por medio del marcaje.

Se entenderá que la presente invención no se encuentra limitada a las secuencias particulares de ácidos nucleicos y de aminoácidos de BPM-2A (SEC ID n° 1), BMP4 (SEC ID n° 3), BMP-5 (SEC ID n° 5), BMP7 (SEC ID n° 7), BMP-RIA (SEC ID n° 37), BMP-RIB (SEC ID n° 39), BMP-RII (SEC ID n° 41), cordina (SEC ID n° 43), gremlina (SEC ID n° 45), folistatina (SEC ID n° 47) o bambi (SEC ID n° 53). Por lo tanto, los vectores recombinantes y segmentos aislados de ADN pueden incluir variadamente las regiones codificantes de BMP mismas, las regiones más arriba o más abajo de los genes, las regiones codificantes que portan alteraciones o modificaciones seleccionadas en la región codificante básica, o pueden codificar polipéptidos mayores que, sin embargo, incluyen regiones codificantes de BMP o pueden codificar proteínas o polipéptidos equivalentes biológicamente funcionales que presentan secuencias variantes de aminoácidos.

Los segmentos de ADN de la presente invención comprenden proteínas y polipéptidos BMP equivalentes biológicamente funcionales. Estas secuencias pueden surgir como consecuencia de la redundancia de codones y la equivalencia funcional que es conocido que se producen naturalmente dentro de las secuencias de ácidos nucleicos y las proteínas codificadas de esta manera. Alternativamente, pueden crearse proteínas o polipéptidos funcionalmente equivalentes por medio de la aplicación de tecnología de ADN recombinante, en la que pueden introducirse cambios la estructura de la proteína, basándose en consideraciones de las propiedades de los aminoácidos que se intercambian. Pueden introducirse cambios diseñados por el hombre mediante la aplicación de técnicas de mutagénesis sitio-dirigida, por ejemplo para introducir mejoras en la antigenicidad de la proteína o para someter a ensayo mutantes de BMP con el fin de examinar la actividad de unión a nivel molecular.

El agente terapéutico para el tratamiento del glaucoma puede ser: un péptido o proteína, un mimético de péptido, un oligonucleótido u oligonucleótido derivatizado, o molécula pequeña similar a fármaco, que en su totalidad afectan a uno o más aspectos de las rutas de la BMP ocular. Los agentes terapéuticos preferidos son los que son: (1) agonistas de BMP2, BMP4, BMP5 o BMP7, (2) antagonistas de cordina, gremlina, folistatina o bambi, y/o (3) agonistas de Smad1, Smad5 y/o Smad4.

El agente puede administrarse directamente al ojo (por ejemplo: gotas o pomadas oculares tópicas; dispositivos de liberación lenta en el fondo del ojo o implantados contiguos a las escleróticas o dentro del ojo; inyecciones periocular, conjuntival, subtenones, intracameral o intravitreal) o parenteralmente (por ejemplo: oralmente; inyecciones intravenosa, subcutánea o intramuscular; administración dérmica, etc.) utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Los siguientes son ejemplos de posibles formulaciones incorporadas por la presente invención.

(a) Formulación ocular tópica	% en peso
Agente que incrementa la expresión de BMP-4 ocular	0,01 a 2
HPMC	0,5
Cloruro sódico	0,8
BAC	0,01%
EDTA	0,01
NaOH/HCl	cs para pH 7,4
Agua purificada	cs para 100 ml
(b) Formulación ocular tópica	% en peso
Antagonista de gremlina	0,01 a 2
HPMC	0,5
Cloruro sódico	0,8
BAC	0,01
EDTA	0,01
NaOH/HCl	cs para pH 7,4
Agua purificada	cs para 100 ml

(c) Formulaci3n ocular t3pica

% en peso

5	Agonista de smad 1/5	0,01 a 2
	HPMC	0,5
	Cloruro s3dico	0,8
	BAC	0,01
	EDTA	0,01
10	NaOH/HCl	cs para pH 7,2
	Agua purificada	cs para 100 ml

Se contempla adicionalmente que los compuestos de la invenci3n podr3an formularse en dispositivos de inserci3n intraocular.

A. Ensayo de agentes terap3uticos

La presente invenci3n resulta asimismo 3til para el descubrimiento de nuevos agentes terap3uticos contra el glaucoma que se encuentren implicados en la ruta de se3alizi3n de la BMP (ver la fig. 5). Algunos ligandos selectivos de BMP se unen a receptores serina/treonina quinasa de la BMP de tipo I y II (BMP-RI y BMP-II) transducen se3ales a trav3s de las prote3nas Smad. La se3al de la BMP es propagada por Smads mediante interacciones prote3na-prote3na y prote3na-ADN (Attisano y Tuen Lee-Hoefflich, 2001). Las prote3nas reguladoras Smad1 y Smad5 se activan (mediante fosforilaci3n) mediante receptores de BMP unidos a ligando (von Bubnoff y Cho, 2001). A continuaci3n, estos Smads reguladores interaccionan con Smad4 para formar un complejo heterom3rico que se trasloca hacia el n3cleo. Este complejo puede activar o reprimir la transcripci3n de genes selectivos que reconocen este complejo transcripcional, dependiendo de que cofactores nucleares se encuentran presentes.

La ruta de se3alizi3n BMP/Smad se encuentra regulada negativamente por varios mecanismos. Determinadas prote3nas de uni3n a BMP (tales como gremlina, BAMBI o folistatina) se unen a BMP e inhiben su interacci3n con receptores de la BMP. Adem3s, existen prote3nas Smad inhibitoras (por ejemplo Smad6 y Smad7) que se unen e inactivan los receptores de la BMP (Kowabata *et al.*, 1998; Itoh *et al.*, 2000; Miyazono, 2000). Los presentes inventores han descubierto que las c3lulas de la TM humana, los astrocitos de la ONH y las c3lulas de l3mina cribosa expresan mensaje y prote3na para el complejo receptor de la BMP. De esta manera, estas c3lulas podr3an responder a ligandos end3genos de la BMP.

Pueden utilizarse diversos procedimientos para descubrir nuevos agentes terap3uticos contra el glaucoma, y estas t3cnicas son bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden descubrirse agentes p3ptido o mim3ticos de p3ptido que act3an como agonistas o inhibidores de las BMP a trav3s del modelado molecular de estructuras receptoras de la BMP (Nickel *et al.*, 2001). La transducci3n de se3ales de BMP implica seleccionar grupos de prote3nas Smad (Kawabata *et al.*, 1998; Itoh *et al.*, 2000; Attisano *et al.*, 2000). Pueden descubrirse agonistas seleccionados de BMP y de Smad utilizando ensayos basados en c3lulas. La c3lula experimental debe expresar el receptor o receptores de BMP apropiados y poseer la ruta apropiada de se3alizi3n de la BMP. Debido a que uno de los efectos principales de la se3alizi3n de la BMP es la alteraci3n de la expresi3n g3nica, pueden descubrirse agonistas de BMP y de Smad mediante cribado para genes inducidos por BMP. La inducci3n de genes regulados por BMP puede asimismo someterse a ensayo mediante la cuantificaci3n de niveles de ARNm utilizando PCR-RT cuantitativa (Wang *et al.*, 2001), micromatrices de ADN o constructos de gen informador. Existen inhibidores naturales de la se3alizi3n de la BMP, las prote3nas de uni3n a BMP (tambi3n conocidas como prote3nas asociadas a BMP), tales como la cordina, la gremlina y la folistatina. Pueden descubrirse antagonistas de las prote3nas inhibitoras utilizando ensayos de uni3n a ligandos. Por ejemplo, pueden a3adirse agentes de ensayo a gremlina recombinante purificada, y los agentes que se unen a la gremlina se identifican utilizando una variedad de t3cnicas conocidas por los expertos en la materia. Para determinar si estos agentes son antagonistas de la gremlina, se utiliza un ensayo basado en c3lulas similar al indicado anteriormente.

Se contempla que se utilice cualquier modelo de cribado *in vitro* e *in vivo* conjuntamente con la presente invenci3n para identificar nuevas terapias para el glaucoma centradas en la familia de genes de la BMP. Estos modelos son bien conocidos por los expertos en la materia y su pr3ctica se ha convertido en rutinaria. Pueden dise3arse p3ptidos o mim3ticos de p3ptido de tama3o reducido basados en el conocimiento de la estructura/funci3n de la BMP, BMPR y/o productos g3nicos de prote3na de uni3n a BMP. Pueden utilizarse ensayos de uni3n a ligando para detectar mol3culas peque3as que se unen a BMP, BMPR o prote3nas de uni3n a BMP. Los ensayos basados en c3lulas pueden detectar los efectos de diversos agentes sobre las rutas de se3alizi3n de la BMP. Las l3neas celulares knock-in que contienen promotores de genes de la familia de la BMP acoplados a un gen informador pueden generarse para buscar agentes que alteran la expresi3n de genes de miembros de la familia de la BMP. Estos ensayos pueden utilizarse para identificar mol3culas tanto agonistas como antagonistas. Pueden utilizarse ensayos *ex vivo*, tales como segmentos anteriores cultivados en perfusi3n procedentes de ojos humanos (Clark *et al.*, 1995a; Pang *et al.*, 2000), para examinar los efectos de agentes sobre la IOP y sobre la se3alizi3n de la BMP en tejido de la RT. Pueden generarse modelos de roedor del glaucoma utilizando t3cnicas bien conocidas para crear cepas estables de rat3n y de rata transg3nicas, knockout o knock-in para miembros de la familia de la BMP. Estos modelos de roedor pueden utilizarse para cribar para agentes que alteran el fenotipo o fenotipos similares a glaucoma (por ejemplo la tonometr3a para evaluar los efectos sobre la IOP, la histolog3a para evaluar los efectos sobre la neurolog3a 3ptica glaucomatosa).

B. Kits

La presente invención proporciona procedimientos, composiciones y kits para la detección precoz del glaucoma. Los kits pueden contener un segmento de ácidos nucleicos que codifica un polipéptido o proteína BMP. El kit puede contener adicionalmente reactivos para detectar una interacción entre una muestra y un ácido nucleico o péptido de la presente invención. El reactivo proporcionado puede marcarse radioactivamente, fluorescentemente o enzimáticamente. El kit puede contener un agente marcado radioactivamente conocido capaz de unirse o de interactuar con un ácido nucleico o péptido o proteína de la presente invención.

El reactivo del kit puede proporcionarse en forma de una solución líquida, unido a un soporte sólido o en forma de polvos secos. Preferentemente, en el caso de que el reactivo se proporcione en una solución líquida, ésta es una solución acuosa. Preferentemente, en el caso de que el reactivo proporcionado se una a un soporte sólido, el soporte sólido puede ser un medio cromatográfico, presentando una placa de ensayo una pluralidad de pocillos, o un portaobjetos de microscopía. En el caso de que el reactivo se proporcione en forma de polvos secos, estos pueden reconstituirse mediante la adición de un solvente adecuado, que puede proporcionarse.

Todavía, en otras formas de realización, la presente invención se refiere a procedimientos diagnósticos y kits asociados para el diagnóstico del glaucoma. Se propone que se utilicen los péptidos y ácidos nucleicos asociados a BMP de la invención para detectar polimorfismos o mutaciones en los ácidos nucleicos de la BMP procedentes de muestras del paciente. En general, entre estos procedimientos se incluye, en primer lugar, obtener una muestra que se sospecha que contiene este polimorfismo o mutación, poner en contacto la muestra con un péptido o ácido nucleico de la presente invención, según sea el caso, bajo condiciones efectivas para permitir la formación de un complejo, y detectar a continuación la presencia del complejo.

En general, la detección de la formación de complejo se conoce bastante bien en la técnica y puede conseguirse mediante la aplicación de numerosos enfoques. Por ejemplo, la presente invención contempla la aplicación de ELISA, RIA, técnicas de fluorescencia indirecta y similares. Generalmente, la formación de complejo se detecta mediante la utilización de un marcaje, tal como un marcaje radioactivo o una etiqueta enzimática (tal como la fosfatasa alcalina, la peroxidasa de rábano picante, o similar). Evidentemente, pueden apreciarse ventajas adicionales de la utilización de un ligando secundario de unión.

Los ejemplos siguientes son representativos de las técnicas utilizadas por los inventores para llevar a cabo aspectos de la presente invención. Debe apreciarse que, aunque estas técnicas son ejemplares de formas de realización preferidas para la práctica de la invención, los expertos en la materia, a la luz de la presente exposición, apreciarán que pueden introducirse numerosas modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance pretendido de la invención.

Ejemplo 1

Cultivo celular: se generaron células de la TM y de la ONA a partir de ojos de donantes tal como se encuentra descrito (Steely *et al.*, 1992; Steely *et al.*, 2000; Wilson *et al.*, 1993; Clark *et al.*, 1994; Clark *et al.*, 1995b; Clark *et al.*, 1995c; Clark *et al.*, 1996; Clark *et al.*, 2001a; Clark *et al.*, 2001b; Dickerson *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1999; Wordinger *et al.*, 2000; Wordinger *et al.*, 2002; Lambert *et al.*, 2001; Agarwal *et al.*, 1999; Liu *et al.*, 2001). Se cultivaron células de la TM a partir de explantes de TM de donantes de edades comprendidas entre 6 días y 90 años. Se generaron células de astrocitos de cabeza de nervio óptico humano y de células de lámina cribosa (LC) a partir de cabezas de nervio óptico cuidadosamente diseccionadas (donantes de edades comprendidas entre 2 días y 90 años) y caracterizadas según trabajos anteriores (Lambert *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 1995a). Las células se cultivaron hasta la confluencia en los medios siguientes: medio F10 de Ham (JRH Biosciences, Lenexa, KS) que contenía suero de feto bovino al 10% (HyClone, Logan, UT) y antibióticos (Gibco BRL-Life Technologies, Grand Island, NY) para las células de la RT; medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, HyClone) que contenía FBS al 10% para las células de LC; y medio de cultivo de astrocitos (AGM, Clonetics, San Diego, CA) que contenía FBS al 5% para los astrocitos de la ONA.

PCR-RT: también se diseccionaron tejidos de TM y de ONA procedentes de ojos de donante (Wordinger *et al.*, 1998; Wang *et al.*, 2001). Se extrajo ARN total de las células y tejidos de TM y de ONA utilizando extracción con TRIzol (Gibco BRL-Life Technologies) y se preparó ADNc mediante procedimientos estándar de transcripción inversa (Wordinger *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1999; Wordinger *et al.*, 2000; Wordinger *et al.*, 2002). Se diseñaron cebadores de PCR utilizando el programa informático Oligos 4.0 (ver los pares de cebadores en la Tabla 1). Todos los pares de cebadores se diseñaron de manera que la amplificación de secuencias de ADN genómico potencialmente contaminado produjera productos PCR de ARNm que fueran sustancialmente de mayor tamaño del esperado debido a que las secuencias de intrón que se extrajeron durante el procesamiento del ARN se incluirían en el ADN genómico. Los cebadores de PCR de la β -actina, AGGCCAACC GCGAGAAGATGACC (corriente arriba) y GAAGTCCAGGGCGACG TAGCAC (corriente abajo), con una temperatura de hibridación de 55°C rindieron un producto de PCR de 350 pb.

Se llevaron a cabo reacciones de PCR tal como se ha descrito (Wordinger *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1999; Wordinger *et al.*, 2000; Lambert *et al.*, 2001; Wordinger *et al.*, 2002) utilizando anticuerpo de taq start de inicio caliente con las condiciones de ciclo siguientes: 2 minutos a 94°C, 2 minutos a 92°C, y 40 ciclos de 30 segundos a la temperatura de hibridación óptima, extensión durante 90 segundos a 72°C y desnaturalización durante 45 segundos a 92°C. Se examinaron los productos de PCR amplificados mediante electroforesis horizontal en geles de 1,5% de

ES 2 278 079 T3

agarosa. Con el fin de garantizar la especificidad de los productos de PCR-RT, se llevó a cabo análisis de transferencia southern con sondas diseñadas utilizando Oligo 4.0 que se hibridaban a una región dentro del producto de PCR amplificado. Se secuenciaron los productos de PCR para verificar la especificidad de las reacciones de PCR. La Tabla 2 lista los miembros de la familia de BMP expresados en TM y ONA humanas.

TABLA 1

Pares de cebadores de PCR, temperatura de hibridación y tamaño de amplímero de las BMP

Nombre	Número de acceso	Cebador de PCR de más arriba	Cebador de PCR de más abajo	Tamaño amplificado (pb)
BMP-2A	NM_001200	ACTGCGGTCTCCTAAAGG TCGA (SEC ID nº 9)	GCTGACCTGAGTGCCTG CGAT (SEC ID nº 10)	657
BMP-4	NM_001202	GAATGCTGATGGTCGTTTT TATTATG (SEC ID nº 11)	AGACTGAAGCCGGTAAAG AT (SEC ID nº 12)	348
BMP-5	NM_021073	AAGAGGACAAGAAGGACT AAAAATAT (SEC ID nº 13)	GTAGAGATCCAGCATAAA GAGAGGT (SEC ID nº 14)	303
BMP-7	NM_001719	AGCCCGGGTAGCGCGTAG AG (SEC ID nº 15)	GCGCCGGTGGATGAAGC TCGA (SEC ID nº 16)	202
BMPR-1A	NM_004329	TAAAGGTGACAGTACACA GGAACA (SEC ID nº 17)	TCTATGATGGCAAAGCAA TGTCC (SEC ID nº 18)	298
BMPR-1B	NM_001203	TACAAGCCTGCCATAAGTG AAGAAGC (SEC ID nº 19)	ATCATCGTGAAACAATAT CCGTCTG (SEC ID nº 20)	211
BMPR-II	NM_001204	TCCTCTCATCAGCCATTG TCCTTTC (SEC ID nº 21)	AGTTACTACACATTCTTCA TAG (SEC ID nº 22)	457
Cordina (CHRD)	AF209930	CTCTGCTCACTCTGCACCT G (SEC ID nº 23)	CCGGTCACCATCAAAATA GC (SEC ID nº 24)	198
Gremlina (CKTSF1 B1)	NM_013372	ATCAACCGCTTCTGTTACG G (SEC ID nº 25)	ATGCAACGACACTGCTTC AC (SEC ID nº 26)	197
Folistatina (FST)	NM_006350	TGCCACCTGAGAAAGGCT AC (SEC ID nº 27)	ACAGACAGGCTCATCCGA CT (SEC ID nº 28)	201
Nogina (NOG)	NM_005450	CACTACGACCCAGGCTTC AT (SEC ID nº 29)	CTCCGCAGCTTCTTGCTT AG (SEC ID nº 30)	212
CER-1	NM_005454	ATAGTGAGCCCTTCCCAC CT (SEC ID nº 33)	AATGAACAGACCCGCATT TC (SEC ID nº 34)	294
NMA (BAMBI)	NM_005791	GATCGCCACTCCAGCTAC ATC (SEC ID nº 35)	GGGCACGGCAATGACC (SEC ID nº 36)	471

TABLA 2

Miembros de la familia de BMP que se expresan en la TM y en la ONA humanas

Miembro de la familia de la bmp	Malla trabecular	Cabeza del nervio óptico
BMP-2	+	+
BMP-4	+	+
BMP-5	+	+
BMP-7	+	+
BMPR-IA	+	+
BMPR-IB	+	+
BMPR-II	+	+
CORDINA	+	+
GREMLINA	+	+
FOLISTATINA	+	+
BAMBI	+	+
NOGINA	-	-
CER-1	-	-

Immunotransferencia western: se extrajo proteína a partir de un cultivo celular utilizando tampón de lisis, y las proteínas se separaron mediante electroforesis en gel de poliácridamida desnaturante previamente a la transferencia electroforética a membranas de nitrocelulosa (Lambert *et al.*, 2001). Las membranas se bloquearon con 5% de leche (para BMP) o 3% de gelatina (para BMPR) y se incubaron con los anticuerpos primarios siguientes: BMP2, BMP4, BMP5, BMP7 (en su totalidad de Santa Cruz, Santa Cruz, CA) o BMP-RIA, BMP-RIB, BMP-RII (de Jackson Immuno Research, West Grove, PA). Las membranas se lavaron, se incubaron con anticuerpos secundarios (IgG de cabra antirátón-peroxidasa de rábano picante para las BMP, Santa Cruz; anticabra de burro-peroxidasa de rábano picante para los receptores de BMP, Jackson Immuno Research) y se revelaron utilizando el sistema de inmunodetección de quimioluminiscencia WesternBreeze (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Expresión de ARNm de BMP, de BMPR en células y tejidos de TM humana: los productos de amplificación esperados de los pares de cebadores de BMP-2, BMP-4, BMP-5 y BMP-7 en células y tejidos de TM humana se muestran en la fig. 6. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Todas las líneas celulares y tejidos de TM humana expresaron el mensaje para BMP-2, BMP-4 y BMP-7. Sin embargo, el mensaje para BMP-5 se presentó en cantidades reducidas o indetectables en las muestras de tejido de TM humana (fig. 6, carriles 6 y 7). Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación, indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación por ADN o ARN (fig. 6, carril C).

La fig. 7 muestra los productos de amplificación de tamaño esperado para los pares de cebadores de BMP-RIA, BMP-RIB y BMP-RII en células y tejidos de TM humana. Todas las células y tejidos de TM humana expresaron el mensaje para los complejos de receptores de BMP. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Se detectó un producto de amplificación alternativo (de 350 pb) en la reacción de BMP de la BMP-RII. El producto de amplificación alternativo se encontraba presente en todas las células y tejidos de TM humana. Esta banda alternativa se está identificando en la actualidad para determinar si es una forma procesada alternativa del receptor. Las reacciones de control sin ADNc no resultó en productos de amplificación (fig. 7, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

Expresión de ARNm de BMP y de receptor de BMP en células y tejidos de ONA humana: se muestran en la fig. 8 los productos de amplificación del tamaño esperado para los pares de cebadores de BMP-2, BMP-4, BMP-5 y BMP-7 en astrocitos de ONA humana y tejidos de ONA. Todos los astrocitos de ONA y tejidos de ONA expresaron el mensaje para la BMP respectiva. Se utilizaron los astrocitos cerebrales humanos como línea celular de control positivo. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Con la excepción de BMP-2, todas las demás BMP fueron expresadas por los astrocitos cerebrales humanos (fig. 8, carril 7). Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación (fig. 8, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

La fig. 9 muestra los productos de amplificación de tamaños esperados para los pares de cebadores de BMP-2, BMP-4, BMP-5 y BMP-7 en cultivo de células de LC humana. Todas las líneas celulares de LC expresaron el mensaje para cada BMP. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación (fig. 9, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

Los productos de amplificación del tamaño esperado de las parejas de cebadores de BMP-RIA, BMP-RIB y BMP-RII en astrocitos de ONA humana y de tejidos de ONA se muestran en la fig. 10. Todas las líneas celulares de astrocitos de ONA expresaron el mensaje para BMP-RIA y BMP-RIB. Las sondas southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Con la excepción del tejido de ONA (fig. 10, carril 6), se expresó BMP-RII en todas las líneas celulares de astrocitos de ONA. Aparentemente, el mensaje para todas las BMP (Fig. 10, carril 7) es una discrepancia respecto a la expresión de la BMP-RII en tejido de ONA y en líneas celulares de ONA. La expresión reducida de tejido de ONA podría reflejar un nivel reducido de expresión. Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación (fig. 5, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

La fig. 11 muestra los productos de amplificación de tamaño esperado para los pares de cebadores de BMP-RIA, BMP-RIB y BMP-RII en cultivo de células de LC humana. Todas las líneas celulares de LC expresaron el mensaje para cada receptor de BMP. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación (fig. 11, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

Expresión de proteínas BMP y proteínas receptoras de BMP en células y tejidos de TM y ONA humanas: la fig. 12 representa la detección de inmunotransferencia quimioluminiscente de las proteínas BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-7, BMP-RIA, BMP-RIB y BMP-RII en células y tejidos de TM y ONA humanas. Todas las líneas celulares estudiadas expresaron las proteínas BMP respectivas. Las proteínas BMP se detectaron en las líneas celulares que presentan los pesos moleculares siguientes: 54 a 56 kDa para BMP-2, 25 a 27 kDa para BMP-4, 55 a 57 kDa para BMP-5 y 77 kDa para BMP-7. Se detectaron bandas múltiples para BMP-2 y BMP-4, que con toda probabilidad representan formas glucosiladas y parcialmente glucosiladas de estas BMP, tal como se ha observado en otros estudios. Sin embargo, los presentes inventores no llevaron a cabo estudios de glucosilación, al encontrarse fuera del alcance del presente estudio. Se detectaron las proteínas receptoras de BMP en líneas celulares con los pesos moleculares siguientes: 38 kDa para BMP-RIA, 64 kDa para BMP-RIB, y 57 kDa para BMP-RII. Se detectaron bandas múltiples para BMP-RIB y BMP-

RII en las células de TM, que con toda probabilidad representan formas glucosiladas y parcialmente glucosiladas, tal como se ha observado en otros estudios. Los niveles de expresión de proteínas para los receptores de BMP eran aparentemente más reducidos en las células de TM que en las células de ONA. Por ejemplo, no se detectó BMP-RII en células de TM y la BMP-RIB se encontraba a niveles muy reducidos.

Expresión de ARNm de proteínas asociadas a BMP en cultivo de células de TM humana y en células de ONA humana: en la fig. 13 se muestran productos de amplificación de tamaño esperado para los pares de cebadores de proteínas asociadas a BMP en líneas celulares de TM humana. Las líneas celulares de TM humana expresaron el mensaje de DRM (gremlina), cordina, folistatina y NMA (BAMBI). Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. No se observaron diferencias aparentes en la expresión del mensaje entre líneas celulares. Todas las células de TM humana examinadas no consiguieron expresar el mensaje para las proteínas asociadas a BMP llamadas nogina y Cer-1. Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación, indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

Los productos de amplificación de tamaño esperado para los pares de cebadores de proteínas asociadas a BMP en astrocitos de ONA y en líneas celulares de LC se muestran en la fig. 14. Todos los astrocitos de ONA y las líneas celulares de LC expresaron el mensaje para DRM (gremlina), folistatina y NMA (BAMBI). Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. La mayoría de las células de LC y de los astrocitos de ONA expresaron el mensaje para cordina. Todos los astrocitos de ONA humana y de las células de LC examinadas no consiguieron expresar ARNm para las proteínas asociadas a BMP llamadas nogina y Cer-1. Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación, indicando que los reactivos y los cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

La fig. 15 muestra un nivel incrementado de expresión de los antagonistas de BMP llamados gremlina (CKTSF1B1) en células glaucomatosas de TM. Se evaluó la expresión génica utilizando series génicas Affymetrix (chip génico Affymetrix U 133A).

Todas las composiciones y/o procedimientos dados a conocer y reivindicados en la presente invención pueden llevarse a cabo y ejecutarse sin experimentación indebida a partir de la presente exposición. Aunque las composiciones y procedimientos de la presente invención han sido descritos en términos de las formas de realización preferidas, resultará evidente para los expertos en la materia que pueden introducirse variaciones en las composiciones y/o procedimientos y en las etapas o en la secuencia de etapas del procedimiento descrito en la presente memoria sin apartarse del concepto y alcance de la invención. Más específicamente, resultará evidente que determinados agentes que se encuentran relacionados tanto química como estructuralmente pueden sustituirse con los agentes descritos en la presente invención, consiguiendo resultados similares. Todas las sustituciones y modificaciones evidentes para los expertos en la materia se considera que se encuentran comprendidos dentro del alcance y del concepto de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Referencias

Las referencias siguientes, en el grado en que proporcionan detalles de procedimiento ejemplificativos u otros detalles suplementarios a los proporcionados en la presente memoria.

Libros

Birren, et al., *GENOME ANALYSIS*, Vol. 2, (1998).

Clark AF, Browder S, Steely HT, Wilson K, Cantu-Crouch D, McCartney MD, "Cell biology of the human lamina cribrosa", In Drance SM (ed). *OPTIC NERVE IN GLAUCOMA*. Kugler Publications, New York: pp. 79-105 (1995b).

Cummings, Michael R., *HUMAN HEREDITY*, Fourth Edition, (1997).

Grierson I, Calthorpe CM, "Characteristics of meshwork cells and age changes in the outflow system of the eye: their relevance to primary open angle glaucoma." In Mills KB (ed). *GLAUCOMA. PROCEEDINGS OF THE FOURTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF THE NORTHERN EYE INSTITUTE*, Manchester, UK, New York, Pergamon: pp. 12-31 (1988).

Hernández M, Gong H, "Extracellular matrix of the trabecular meshwork and optic nerve head." in Ritch R., Shields. M.B., Krupin, T. (eds). *THE GLAUCOMAS*, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year; pp. 213-249 (1996).

Jorde, et al., *MEDICAL GENETICS*, Second Edition, (1999).

Lutjen-Drecoll E., Rohen J.W., "Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes", in Ritch R., Shields. M.B., Krupin, T. (eds). *THE GLAUCOMAS*, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year; pp. 89-123 (1996).

Strachan, et al., *HUMAN MOLECULAR GENETICS*. (1996).

Tripathi RC, Borisuth NS, Li, J, Tripathi BJ, “Clinical implications of aqueous humor growth factors in glaucoma”, in Ritch R., Shields, M.B., Krupin, T. (eds). THE GLAUCOMAS, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year; pp. 71-87 (1996).

Varma R, Minckler D, “Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve.” in Ritch R., Shields, M.B., Krupin, T. (eds). THE GLAUCOMAS, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year; pp. 139-175 (1996).

Vaughan, D. et al., In: GENERAL OPHTHALMOLOGY, Appleton & Lange, Norwalk, Conn., pp. 213-230 (1992).

Otras publicaciones

Agarwal et al., *IOVS* 38(4):S563 (1997)

Agarwal R, Talati M, Lambert W, Clark AF, Wilson SE, Agarwal N, Wordinger RJ, “FAS- activated apoptosis and other apoptosis mediators in human trabecular meshwork cells”, *Exp. Eye Res.* 68:583-590 (1999).

Astrom, A.K., Jin, D., Imamura, T., Roijer, E., Rosenzweig, B., Miyazono, K., ten Dijke, P., Stenman, G., *Mamm. Genome* 10(3):299-302 (1999).

Attisano L, Tuen Lee-Hoeflich S, “The Smads”, *Genome Biol.* 2:REVIEWS3010 (2001).

Bengtsson, B., *Br. J. Ophthalmol.* 73:483-487 (1989).

Chang B, Smith RS, Peters M, Savinova DV, Hawes NL, Zabalata A, Nusinowitz S, Martin JE, Davisson ML, Sepko CL, Hogan BML, John SWM, “Haploinsufficient Bmp4 ocular phenotypes include anterior segment dysgenesis with elevated intraocular pressure”, *BMC Genetics* 2:18 (2001).

Chundru RK, Agarwal R, Wordinger RJ, Whitson JT, “Detection of neurotrophins in human aqueous humor”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41:S236 (2000).

Clark AF, Kawase K, English-Wright S, Lane D, Steely HT, Yamamoto T, Kitazawa Y, Kwon YH, Fingert JH, Swiderski RE, Mullins RF, Hageman GS, Alward WLM, Sheffield VC, Stone EM, “Expression of the glaucoma gene myocilin (MYOC) in the human optic nerve head”, *FASEB J.* 15:1251-1253 (2001).

Clark AF, Lane D, Wilson K, Miggans ST, McCartney MD, “Inhibition of dexamethasone-induced cytoskeletal changes in cultured human trabecular meshwork cells by tetrahydrocortisol”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35:805-813 (1996).

Clark AF, Miggans ST, Wilson K, Browder S, McCartney MD, “Cytoskeletal changes in cultured human glaucoma trabecular meshwork cells”, *J. Glaucoma* 4:183-188 (1995c).

Clark AF, Steely HT, Dickerson JE, English-Wright S, Stropki K, McCartney MD, Jacobson N, Shepard AR, Clark JI, Matsushima H, Peskind ER, Leverenz JB, Wilkinson CW, Swiderski RE, Fingert JH, Sheffield VC, Stone EM, “Glucocorticoid induction of the glaucoma gene MYOC in human and monkey trabecular meshwork cells and tissues”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42:1769-1780 (2001b).

Clark AF, Wilson K, de Kater AW, Allingham RR, McCartney MD, “Dexamethasone- induced ocular hypertension in perfusion- cultured human eyes”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36:478-489 (1995a).

Clark AF, Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Kunkle M, Howe W, “Glucocorticoid-induced formation of crosslinked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35:281-294 (1994).

Dickerson JE, Steely HT, English-Wright SL, Clark AF, “The effect of dexamethasone on integrin and laminin expression in cultured human trabecular meshwork cells”, *Exp. Eye Res.* 66:731-738 (1998).

Dudley AT, Lyons KM, Robertson EJ, “A requirement for bone morphogenic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye”, *Genes Dev.* 9:2795-2807 (1995).

Furuta Y, Hogan BL, “BMP4 is essential for lens induction in the mouse embryo”, *Genes Dev.* 12:3764-3775 (1998).

Greve, M. et al., *Can. J. Ophthalmol.* 28:201-206 (1993).

Giguère et al., *Cell* 46:645-652 (1986).

Hernández MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH, “Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma”, *Am. J. Ophthalmol.* 109:180-188 (1990).

Hernández MR, Pena JD, “The optic nerve head in glaucomatous optic neuropathy”, *Arch Ophthalmol.* 115:389-395 (1997).

Hitchings, R. A., *Br. J. Ophthalmol.* 77:326 (1993).

Hogan BL, “Bone morphogenic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development”, *Genes Dev.* 10:1580-1594 (1996).

Hu DN, Ritch R, “Hepatocyte growth factor is increased in the aqueous humor of glaucomatous eyes”, *J. Glaucoma* 10:152-157 (2001).

Inatani M, Tanihara H, Katsuta H, Honjo M, Kido N, Honda Y, “Transforming growth factor beta 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes”, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239:109-113 (2001).

Itoh et al., *Eur. J. Biochem.* 267:6954-6967 (2000).

Jena N, Martin-Seisdedos C, McCue P, Croce CM, “BMP7 null mutation in mice: developmental defects in skeleton, kidney, and eye”, *Exp. Cell Res.* 230:28-37 (1997).

Kawabata et al., *Cytokine & Growth Factor Review*, 9:49-61 (1998).

Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD, Pease ME, “TUNEL- positive ganglion cells in human primary openangle glaucoma”, *Arch. Ophthalmol.* 115:1031-1035 (1997).

Lambert et al., *IOVS* 38(4):S162 (1997).

Lambert W, Agarwal R, Howe W, Clark AF, Wordinger RJ, “Neurotrophin and neurotrophin receptor expression by cells of the human lamina cribrosa”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42:2315-2323 (2001).

Leske, M. C. et al., *Amer. J. Epidemiol.* 113:1843-1846 (1986).

Liu et al., *IOVS* 40(4):S673 (1999).

Liu Y, Belayev L, Zhao W, Busto R, Saul I, Alonso O, Ginsberg MD, “The effect of bone morphogenic protein-7 (BMP-7) on functional recovery, local cerebral glucose utilization and blood flow after transient focal cerebral ischemia in rats”, *Brain Res.* 905:81-90 (2001).

Liu X, Lambert W, Agarwal R, Talati M, Cross W, Clark AF, Wordinger RJ, “Human trabecular meshwork cells express the ciliary neurotrophic factor (CNTF) tripartate receptor complex”, *Exp. Eye Res.* 72:711-717 (2001).

Luo G, Gofmann C, Bronckers AL, Sohocki M, Bradley A, Karsenty G, “BMP-7 is an inducer of nephrogenesis, and is also required for eye development and skeletal patterning”, *Genes Dev.* 9:2808-2820 (1995).

McMahon, R., Murphy, M., Clarkson, M., Taal, M., Mackenzie, H.S., Godson, C., Martin, F., Brady, H.R., *J. Biol. Chem.* 275(14):9901-9904 (2000).

Miyazono, J. *Cell Science*, 113:1101-1109 (2000).

Mohan RR, Kim WJ, Mohan RR, Chen L, Wilson SE, “Bone morphogenic proteins 2 and 4 and their receptors in the adults human cornea”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39:2626-2636 (1998).

Morrison JC, Dorman-Pease ME, Dunkelberger GR, Quigley HA, “Optic nerve head extracellular matrix in primary optic atrophy and experimental glaucoma”, *Arch. Ophthalmol.* 108:1020-1024 (1990).

Murphy, M., Godson, C., Cannon, S., Kato, S., Mackenzie, H.S., Martin, F., Brady, H.R., *J. Biol. Chem.* 274(9): 5830-5834 (1999).

Nickel J, Dreyer MK, Kirsch T, Sebold W, “The crystal structure of BMP- 2: BMPR- 1A complex and the generation of BMP-2 antagonists”, *J. Bone & Joint Surgery* 83-A(suppl 1):S1-S7 (2001).

Nohno, T., Ishikawa, T., Saito, T., Hosokawa, K., Noji, S., Wolsing, D.H., Rosenbaum, J.S., *J. Biol. Chem.* 270(38): 22522-22526 (1995).

- Nonner D, Barrett EF, Kaplan P, Barrett JN**, “Bone morphogenic proteins (BMP6 and BMP7) enhance the protective effect of neurotrophins on cultured septal cholinergic neurons during hypoglycemia”, *J. Neurochem.* 77:691-699 (2001).
- 5 **Obata H, Kaji Y, Yamada H, Kato M, Tsuru T, Yamashita H**, “Expression of transforming growth factor- beta superfamily receptors in rat eyes”, *Acta. Ophthalmol. Scand.* 77:151-156 (1999).
- Pang I-H, McCartney MD, Steely HT, Clark AF**, “Human ocular perfusion organ culture: a versatile *ex vivo* model for glaucoma research”, *J. Glaucoma* 9:468-479 (2000).
- 10 **Pena JD, Taylor AW, Ricard CS, Vidal I, Hernández MR**, “Transforming growth factor beta isoforms in human optic nerve heads”, *Br. J. Ophthalmol.* 83:209-218 (1999).
- Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, Lutjen-Drecoll E**, “Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development”, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239:199-207 (2001).
- 15 **Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, Mitchell RS**, “Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41:3460-3466 (2000).
- 20 **Quigley HA**, “Neuronal death in glaucoma”, *Prog. Retin. Eye Res.* 18:39-57 (1999).
- Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ**, “Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36:774-786 (1995).
- 25 **Reddi AH**, “Bone morphogenetic proteins: an unconventional approach to isolation of first mammalian morphogens”, *Cytokine Growth Factor Rev.* 8:11-20 (1997).
- Reddi AH**, “Bone morphogenic proteins and skeletal development: the kidney- bone connection”, *Pediatr. Nephrol.* 14:598-601 (2000).
- 30 **Rohen JW**, “Why is intraocular pressure elevated in chronic simple glaucoma? Anatomical considerations.” *Ophthalmology* 90:758-765 (1983).
- 35 **Steely HT, Browder SL, Julian MB, Miggans ST, Wilson KL, Clark AF**, “The effects of dexamethasone on fibronectin expression in cultured human trabecular meshwork cells”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 33: 2242-2250 (1992).
- 40 **Steely HT, English-Wright SL, Clark AF**, “Similarity of protein expression in trabecular meshwork and lamina cribrosa: implications for glaucoma”, *Exp. Eye Res.* 70:17-30 (2000).
- Strong, N. P.**, *Ophthalm. Physiol. Opt.* 12:3-7 (1992).
- 45 **ten Dijke, P.P., Ichijo, H., Franzen, P., Schulz, P., Saras, J., Toyoshima, H., Heldin, C.H., Miyazono, K.**, *Oncogene* 8(10):2879-2887 (1993).
- Tripathi RC, Borisuth NS, Kolli SP, Tripathi BJ**, “Trabecular cells express receptors that bind TGF- beta 1 and TGFbeta 2: a qualitative and quantitative characterization”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34:260-263 (1993b).
- 50 **Tripathi RC, Borisuth NS, Tripathi BJ**, “Detection, quantification, and significance of basic fibroblast growth factor in the aqueous humor of man, cat, dog and pig”, *Exp. Eye Res.* 54:447-454 (1992).
- Tripathi RC, Borisuth NS, Tripathi BJ, Fang VS**, “Analysis of human aqueous humor for epidermal growth factor”, *Exp. Eye Res.* 53:407-409 (1991).
- 55 **Tripathi RC, Chan WF, Li J, Tripathi BJ**, “Trabecular cells express the TGF- beta 2 gene and secrete the cytokine”, *Exp. Eye Res.* 58:523-528 (1994a).
- 60 **Tripathi RC, Li J, Borisuth NS, Tripathi BJ**, “Trabecular cells of the eye express messenger RNA for transforming growth factor- beta 1 and secrete this cytokine”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34:2562-2569 (1993a).
- Tripathi RC, Li J, Chan WF, Tripathi BJ**, “Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF- beta 2”, *Exp. Eye Res.* 59:723-727 (1994c).
- 65 **Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ**, “Immunolocalization of bFGF in the trabecular meshwork and detection of its mRNA in trabecular cells”, *Exp. Eye Res.* 58:503-507 (1994b).

Trousse F, Esteve P, Bovolenta P, “BMP4 mediates apoptotic cell death in the developing chick eye”, *J. Neurosci.* 21:1292-1301 (2001).

Tuck, M. W. et al., *Ophthalm. Physiol. Opt.* 13:227-232 (1993).

Vernon, S. A., *Eye* 7:134-137 (1993).

Von Bubnoff A, Cho KW, “ Intracellular BMP signaling regulation in vertebrates: pathway or network?” *Dev. Biol.* 239:1-14 (2001).

Wang W-H, McNatt LG, Shepard AR, Jacobson N, Nishimura DY, Stone EM, Sheffield VC, Clark AF, “Optimal procedure for extracting RNA from human ocular tissues and expression profiling of the congenital glaucoma gene FOXC1 using quantitative RT-PCR”, *Molecular Vision* 7:89-94 (2001).

Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Clark AF, “Dexamethasone induced ultrastructural changes in cultured human trabecular meshwork cells”, *Current Eye Research* 12:783-793 (1993).

Wordinger et al., *IOVS* 40(4):S504 (1999a).

Wordinger RJ, Agarwal R, Talati M, Fuller J, Lambert W, Calrk AF, “Expression of bone morphogenic proteins (BMP), BMP receptors, and BMP associated proteins in human trabecular meshwork and optic nerve head cells and tissues”, *Molec. Vision* 8:241-256 (2002).

Wordinger RJ, Clark AF, Agarwal R, Lambert W, McNatt L, Wilson SE, Qu E, Fung BK-K, “ Cultured human trabecular meshwork cells express functional growth factor receptors”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39: 1575-1589 (1998).

Wordinger RJ, Clark AF, Agarwal R, Lambert W, Wilson SE, “Expression of alternatively spliced growth factor receptor isoforms in the human trabecular meshwork”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:242-247 (1999b).

Wordinger RJ, Lambert W, Agarwal R, Talati M, Clark AF, “Human trabecular meshwork cells secrete neurotrophins and express neurotrophin receptors (Trk)”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41:3833-3841 (2000).

Yamashita H, Ten Dijke P, Heldin CH, Miyazono K, “Bone morphogenic protein receptors”, *Bone* 19:569-574 (1996).

You L, Kruse FE, Pohl J, Volcker HE, “Bone morphogenic proteins and growth and differentiation factors in the human cornea”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:296-311(1999).

Zhang D, Mehler MF, Song Q, Kessler JA, “Development of bone morphogenic protein receptors in the nervous system and possible roles in regulating trkC expression”, *J. Neurosci.* 18:3314-3326 (1998).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para el diagnóstico del glaucoma en una muestra obtenida de una célula o de un líquido corporal mediante la detección de la expresión alterada de un gen miembro de la familia morfogénica ósea, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:

- a) extraer ADN de una muestra de tejido o de líquido obtenida de un paciente del que se sospecha que presenta un glaucoma;
- b) obtener una pluralidad de cebadores de PCR, en el que dichos cebadores comprenden cada uno una secuencia constituida por de 18 a 1.547 nucleótidos contiguos de SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53;
- c) amplificar regiones del ADN extraído utilizando dichos cebadores para obtener un producto de PCR;
- d) resolver el producto de PCR; y
- e) identificar las diferencias entre la secuencia del ADN extraído amplificado y la secuencia del cebador;

en el que una diferencia entre la secuencia amplificada y el cebador es diagnóstica de glaucoma.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha muestra de tejido de o líquido es sangre o células bucales.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los cebadores comprenden secuencias constituidas por de entre 20 a 100 nucleótidos contiguos de SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los cebadores comprenden secuencias constituidas por de 20 a 50 nucleótidos contiguos de SEC ID nº 3.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el producto de PCR se resuelve mediante SSCP, DGGE, ASO o RFLP.

FIG. 1a / 15

ggggacttct tgaacttgca gggagaataa cttGCGCACC CCACTTTGCG CCGGTGCCTT

TGCCCCAGCG GAGCCTGCTT CGCCATCTCC GAGCCCCACC GCCCCTCCAC TCCTCGGCCT

TGCCCCGACAC TGAGACGCTG TTCCCAGCGT GAAAAGAGAG ACTGCGCGGC CGGCACCCGG

GAGAAGGAGG AGGCAAAGAA AAGGAACGGA CATTCGGTCC TTGCGCCAGG TCCTTTGACC

AGAGTTTTTC CATGTGGACG CTCTTTCAAT GGACGTGTCC CCGCGTGCTT CTTAGACGGA

CTGCGGTCTC				THR ACC	MET ATG	VAL GTG	ALA GCC	GLY GGG	THR ACC	ARG CGC	7
			CTAAAGGTCG								
CYS TGT	LEU CTT	LEU CTA	ALA GCG	LEU TTG	LEU CTG	LEU CTT	PRO CCC	GLN CAG	VAL GTC	LEU CTC	18
LEU CTG	GLY GGC	GLY GGC	ALA GCG	ALA GCT	GLY GGC	LEU CTC	VAL GTT	PRO CCG	GLU GAG	LEU CTG	29
GLY GGC	ARG CGC	ARG AGG	LYS AAG	PHE TTC	ALA GCG	ALA GCG	ALA GCG	SER TCG	SER TCG	GLY GGC	40
ARG CGC	PRO CCC	SER TCA	SER TCC	GLN CAG	PRO CCC	SER TCT	ASP GAC	GLU GAG	VAL GTC	LEU CTG	51
SER AGC	GLU GAG	PHE TTC	GLU GAG	LEU TTG	ARG CGG	LEU CTG	LEU CTC	SER AGC	MET ATG	PHE TTC	62
GLY GGC	LEU CTG	LYS AAA	GLN CAG	ARG AGA	PRO CCC	THR ACC	PRO CCC	SER AGC	ARG AGG	ASP GAC	73
ALA GCC	VAL GTG	VAL GTG	PRO CCC	PRO CCC	TYR TAC	MET ATG	LEU CTA	ASP GAC	LEU CTG	TYR TAT	84
ARG CGC	ARG AGG	HIS CAC	SER TCA	GLY GGT	GLN CAG	PRO CCG	GLY GGC	SER TCA	PRO CCC	ALA GCC	95
PRO CCA	ASP GAC	HIS CAC	ARG CGG	LEU TTG	GLU GAG	ARG AGG	ALA GCA	ALA GCC	SER AGC	ARG CGA	106
LA GCC	ASN AAC	THR ACT	VAL GTG	ARG CGC	SER AGC	PHE TTC	HIS CAC	HIS CAT	GLU GAA	GLU GAA	117

FIG. 1b / 15

SER TCT	LEU TTG	GLU GAA	GLU GAA	LEU CTA	PRO CCA	GLU GAA	THR ACG	SER AGT	GLY GGG	LYS AAA	128
THR ACA	THR ACC	ARG CGG	ARG AGA	PHE TTC	PHE TTC	PHE TTT	ASN AAT	LEU TTA	SER AGT	SER TCT	139
ILE ATC	PRO CCC	THR ACG	GLU GAG	GLU GAG	PHE TTT	ILE ATC	THR ACC	SER TCA	ALA GCA	GLU GAG	150
LEU CTT	GLN CAG	VAL GTT	PHE TTC	ARG CGA	GLU GAA	GLN CAG	MET ATG	GLN CAA	ASP GAT	ALA GCT	161
LEU TTA	GLY GGA	ASN AAC	ASN AAT	SER AGC	SER AGT	PHE TTC	HIS CAT	HIS CAC	ARG CGA	ILE ATT	172
ASN AAT	ILE ATT	TYR TAT	GLU GAA	ILE ATC	ILE ATA	LYS AAA	PRO CCT	ALA GCA	THR ACA	ALA GCC	183
ASN AAC	SER TCG	LYS AAA	PHE TTC	PRO CCC	VAL GTG	THR ACC	ARG AGA	LEU CTT	LEU TTG	ASP GAC	194
THR ACC	ARG AGG	LEU TTG	VAL GTG	ASN AAT	GLN CAG	ASN AAT	ALA GCA	SER AGC	ARG AGG	TRP TGG	205
GLU GAA	SER AGT	PHE TTT	ASP GAT	VAL GTC	THR ACC	PRO CCC	ALA GCT	VAL GTG	MET ATG	ARG CGG	216
TRP TGG	THR ACT	ALA GCA	GLN CAG	GLY GGA	HIS CAC	ALA GCC	ASN AAC	HIS CAT	GLY GGA	PHE TTC	227
VAL GTG	VAL GTG	GLU GAA	VAL GTG	ALA GCC	HIS CAC	LEU TTG	GLU GAG	GLU GAG	LYS AAA	GLN CAA	238
GLY GGT	VAL GTC	SER TCC	LYS AAG	ARG AGA	HIS CAT	VAL GTT	ARG AGG	ILE ATA	SER AGC	ARG AGG	249
SER TCT	LEU TTG	HIS CAC	GLN CAA	ASP GAT	GLU GAA	HIS CAC	SER AGC	TRP TGG	SER TCA	GLN CAG	260
ILE ATA	ARG AGG	PRO CCA	LEU TTG	LEU CTA	VAL GTA	THR ACT	PHE TTT	GLY GGC	HIS CAT	ASP GAT	271
GLY GGA	LYS AAA	GLY GGG	HIS CAT	PRO CCT	LEU CTC	HIS CAC	LYS AAA	ARG AGA	GLU GAA	LYS AAA	282

FIG. 1c / 15

1167	ARG CGT	GLN CAA	ALA GCC	LYS AAA	HIS CAC	LYS AAA	GLN CAG	ARG CGG	LYS AAA	ARG CGC	LEU CTT	293
1200	LYS AAG	SER TCC	SER AGC	CYS TGT	LYS AAG	ARG AGA	HIS CAC	PRO CCT	LEU TTG	TYR TAC	VAL GTG	304
1233	ASP GAC	PHE TTC	SER AGT	ASP GAC	VAL GTG	GLY GGG	TRP TGG	ASN AAT	ASP GAC	TRP TGG	ILE ATT	315
1266	VAL GTG	ALA GCT	PRO CCC	PRO CCG	GLY GGG	TYR TAT	HIS CAC	ALA GCC	PHE TTT	TYR TAC	CYS TGC	326
1299	HIS CAC	GLY GGA	GLU GAA	CYS TGC	PRO CCT	PHE TTT	PRO CCT	LEU CTG	ALA GCT	ASP GAT	HIS CAT	337
1332	LEU CTG	ASN AAC	SER TCC	THR ACT	ASN AAT	HIS CAT	ALA GCC	ILE ATT	VAL GTT	GLN CAG	THR ACG	348
1365	LEU TTG	VAL GTC	ASN AAC	SER TCT	VAL GTT	ASN AAC	SER TCT	LYS AAG	ILE ATT	PRO CCT	LYS AAG	359
1398	ALA GCA	CYS TGC	CYS TGT	VAL GTC	PRO CCG	THR ACA	GLU GAA	LEU CTC	SER AGT	ALA GCT	ILE ATC	370
1431	SER TCG	MET ATG	LEU CTG	TYR TAC	LEU CTT	ASP GAC	GLU GAG	ASN AAT	GLU GAA	LYS AAG	VAL GTT	381
1464	VAL GTA	LEU TTA	LYS AAG	ASN AAC	TYR TAT	GLN CAG	ASP GAC	MET ATG	VAL GTT	VAL GTG	GLU GAG	392
1497	GLY GGT	CYS TGT	GLY GGG	CYS TGT	ARG CGC							397
1512	TAG	TACAGCAAAATTAAATACATAAAATATATATATA										

FIG. 2a / 15

GAAAGCGAGG GAGGGAAAGA GGAGGAAGGA AGATGCGAGA AGGCAGAGGA GGAGGGAGGG

AGGGAAGGAG CGCGGAGCCC GGCCCGGAAG CTAGGTGAGT GTGGCATCCG AGCTGAGGGA

CGCGAGCCTG AGACCCGCT GCTGCTCCGG CTGAGTATCT AGCTTGTCTC CCCGATGGGA

TTCCCGTCCA AGCTATCTCG AGCCTGCAGC GCCACAGTCC CCGGCCCTCG CCCAGGTTCA

CTGCAACCGT TCAGAGGTCC CCAGGAGCTG CTGCTGGCGA GCCCGCTACT GCAGGGACCT

ATGGAGCCAT TCCGTAGTGC CATCCCGAGC AACGCACTGC TGCAGCTTCC CTGAGCCTTT

CCAGCAAGTT TGTTCAAGAT TGGCTGTCAA GAATCATGGA CTGTTATTAT ATGCCTTGTT

TTCTGTCAAG	ACACC	Met ATG	Ile ATT	Pro CCT	Gly GGT	Asn AAC	Arg CGA	Met ATG	Leu CTG	8	
Met ATG	Val GTC	Val GTT	Leu TTA	Leu TTA	Cys TGC	Gln CAA	Val GTC	Leu CTG	Leu CTA	Gly GGA	19
Gly GGC	Ala GCG	Ser AGC	His CAT	Ala GCT	Ser AGT	Leu TTG	Ile ATA	Pro CCT	Glu GAG	Thr ACG	30
Gly GGG	Lys AAG	Lys AAA	Lys AAA	Val GTC	Ala GCC	Glu GAG	Ile ATT	Gln CAG	Gly GGC	His CAC	41
Ala GCG	Gly GGA	Gly GGA	Arg CGC	Arg CGC	Ser TCA	Gly GGG	Gln CAG	Ser AGC	His CAT	Glu GAG	52
Leu CTC	Leu CTG	Arg CGG	Asp GAC	Phe TTC	Glu GAG	Ala GCG	Thr ACA	Leu CTT	Leu CTG	Gln CAG	63
Met ATG	Phe TTT	Gly GGG	Leu CTG	Arg CGC	Arg CGC	Arg CGC	Pro CCG	Gln CAG	Pro CCT	Ser AGC	74
Lys AAG	Ser AGT	Ala GCC	Val GTC	Ile ATT	Pro CCG	Asp GAC	Tyr TAC	Met ATG	Arg CGG	Asp GAT	85
Leu CTT	Tyr TAC	Arg CGG	Leu CTT	Gln CAG	Ser TCT	Gly GGG	Glu GAG	Glu GAG	Glu GAG	Glu GAA	96
Glu GAG	Gln CAG	Ile ATC	His CAC	Ser AGC	Thr ACT	Gly GGT	Leu CTT	Glu GAG	Tyr TAT	Pro CCT	107

FIG. 2b / 15

757	Glu GAG	Arg CGC	Pro CCG	Ala GCC	Ser AGC	Arg CGG	Ala GCC	Asn AAC	Thr ACC	Val GTG	Arg AGG	118
790	Ser AGC	Phe TTC	His CAC	His CAC	Glu GAA	Glu GAA	His CAT	Leu CTG	Glu GAG	Asn AAC	Ile ATC	129
823	Pro CCA	Gly GGG	Thr ACC	Ser AGT	Glu GAA	Asn AAC	Ser TCT	Ala GCT	Phe TTT	Arg CGT	Phe TTC	140
856	Leu CTC	Phe TTT	Asn AAC	Leu CTC	Ser AGC	Ser AGC	Ile ATC	Pro CCT	Glu GAG	Asn AAC	Glu GAG	151
889	Ala GCG	Ile ATC	Ser TCC	Ser TCT	Ala GCA	Glu GAG	Leu CTT	Arg CGG	Leu CTC	Phe TTC	Arg CGG	162
922	Glu GAG	Gln CAG	Val GTG	Asp GAC	Gln CAG	Gly GGC	Pro CCT	Asp GAT	Trp TGG	Glu GAA	Arg AGG	173
955	Gly GGC	Phe TTC	His CAC	Arg CGT	Ile ATA	Asn AAC	Ile ATT	Tyr TAT	Glu GAG	Val GTT	Met ATG	184
988	Lys AAG	Pro CCC	Pro CCA	Ala GCA	Glu GAA	Val GTG	Val GTG	Pro CCT	Gly GGG	His CAC	Leu CTC	195
1021	Ile ATC	Thr ACA	Arg CGA	Leu CTA	Leu CTG	Asp GAC	Thr ACG	Arg AGA	Leu CTG	Val GTC	His CAC	206
1054	His CAC	Asn AAT	Val GTG	Thr ACA	Arg CGG	Trp TGG	Glu GAA	Thr ACT	Phe TTT	Asp GAT	Val GTG	217
1087	Ser AGC	Pro CCT	Ala GCG	Val GTC	Leu CTT	Arg CGC	Trp TGG	Thr ACC	Arg CGG	Glu GAG	Lys AAG	228
1120	Gln CAG	Pro CCA	Asn AAC	Tyr TAT	Gly GGG	Leu CTA	Ala GCC	Ile ATT	Glu GAG	Val GTG	Thr ACT	239
1153	His CAC	Leu CTC	His CAT	Gln CAG	Thr ACT	Arg CGG	Thr ACC	His CAC	Gln CAG	Gly GGC	Gln CAG	250
1186	His CAT	Val GTC	Arg AGG	Ile ATT	Ser AGC	Arg CGA	Ser TCG	Leu TTA	Pro CCT	Gln CAA	Gly GGG	261
1219	Ser AGT	Gly GGG	Asn AAT	Trp TGG	Ala GCC	Gln CAG	Leu CTC	Arg CGG	Pro CCC	Leu CTC	Leu CTG	272

FIG. 2c / 15

1252	Val GTC	Thr ACC	Phe TTT	Gly GGC	His CAT	Asp GAT	Gly GGC	Arg CGG	Gly GGC	His CAT	Ala GCC	283
1285	Leu TTG	Thr ACC	Arg CGA	Arg CGC	Arg CGG	Arg AGG	Ala GCC	Lys AAG	Arg CGT	Ser AGC	Pro CCT	294
1318	Lys AAG	His CAT	His CAC	Ser TCA	Gln CAG	Arg CGG	Ala GCC	Arg AGG	Lys AAG	Lys AAG	Asn AAT	305
1351	Lys AAG	Asn AAC	Cys TGC	Arg CGG	Arg CGC	His CAC	Ser TCG	Leu CTC	Tyr TAT	Val GTG	Asp GAC	316
1384	Phe TTC	Ser AGC	Asp GAT	Val GTG	Gly GGC	Trp TGG	Asn AAT	Asp GAC	Trp TGG	Ile ATT	Val GTG	327
1417	Ala GCC	Pro CCA	Pro CCA	Gly GGC	Tyr TAC	Gln CAG	Ala GCC	Phe TTC	Tyr TAC	Cys TGC	His CAT	338
1450	Gly GGG	Asp GAC	Cys TGC	Pro CCC	Phe TTT	Pro CCA	Leu CTG	Ala GCT	Asp GAC	His CAC	Leu CTC	349
1483	Asn AAC	Ser TCA	Thr ACC	Asn AAC	His CAT	Ala GCC	Ile ATT	Val GTG	Gln CAG	Thr ACC	Leu CTG	360
1516	Val GTC	Asn AAT	Ser TCT	Val GTC	Asn AAT	Ser TCC	Ser AGT	Ile ATC	Pro CCC	Lys AAA	Ala GCC	371
1549	Cys TGT	Cys TGT	Val GTG	Pro CCC	Thr ACT	Glu GAA	Leu CTG	Ser AGT	Ala GCC	Ile ATC	Ser TCC	382
1582	Met ATG	Leu CTG	Tyr TAC	Leu CTG	Asp GAT	Glu GAG	Tyr TAT	Asp GAT	Lys AAG	Val GTG	Val GTA	393
1615	Leu CTG	Lys AAA	Asn AAT	Tyr TAT	Gln CAG	Glu GAG	Met ATG	Val GTA	Val GTA	Ala GAG	Gly GGA	404
1648	Cys TGT	Gly GGG	Cys TGC	Arg CGC	TGA	GATCAGGCAGTCCTTGAGGATAGACAGATATAC						408
1696	ACACCACACACACACACCACATACACCACACACACACGTTCCCATCCACTCACCCACACACTA											
1759	CACAGACTGCTTCCTTATAGCTGGACTTTTATTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATGGAAAAAAT											

FIG. 2d / 15

1822 CCCTAAACATTACCTTGACCTTATTTATGACTTTACGTGCAAATGTTTGGACCATATTGATC

1885 ATATATTTTGACAAAATATATTTATACTACGTATTAAGAAAAAATAAAATGAGTCATT

FIG. 3a / 15

1	CTGGTATATT	TGTGCCTGCT	GGAGGTGGAA	TTAACAGTAA	GAAGGAGAAA	GGGATTGAAT							
61	GGACTTACAG	GAAGGATTTT	AAGTAAATTC	AGGGAAACAC	ATTTACTTGA	ATAGTACAAC							
121	CTAGAGTATT	ATTTTACACT	AAGACGACAC	AAAAGATGTT	AAAGTTATCA	CCAAGCTGCC							
181	GGACAGATAT	ATATTCCAAC	ACCAAGGTGC	AGATCAGCAT	AGATCTGTGA	TTCAGAAATC							
241	AGGATTTGTT	TTGGAAAGAG	CTCAAGGGTT	GAGAAGAACT	CAAAAGCAAG	TGAAGATTAC							
301	TTTGGGAACT	ACAGTTTATC	AGAAGATCAA	CTTTTGCTAA	TTCAAATACC	AAAGGCCTGA							
361	TTATCATAAA	TTCATATAGG	AATGCATAGG	TCATCTGATC	AAATAATATT	AGCCGTCTTC							
421	TGCTACATCA	ATGCAGCAAA	AACTCTTAAC	AACTGTGGAT	AATTGGAAAT	CTGAGTTTCA							
481	GCTTTCTTAG	AAATAACTAC	TCTTGACATA	TTCCAAAATA	TTTAAAATAG	GACAGGAAAA							
541	TCGGTGAGGA	TGTTGTGCTC	AGAAATGTCA	CTGTCATGAA	AAATAGGTAA	ATTTGTTTTT							
601	TCAGCTACTG	GGAAACTGTA	CCTCCTAGAA	CCTTAGGTTT	TTTTTTTTTT	AAGAGGACAA							
661	GAAGGACTAA	AAATATCAAC	TTTTGCTTTT	GGACAAAA	Met ATG	His CAT	Leu CTG	Thr ACT				4	
711	Val GTA	Phe TTT	Leu TTA	Leu CTT	Lys AAG	Gly GGT	Ile ATT	Val GTG	Gly GGT	Phe TTC	Leu CTC	15	
744	Trp TGG	Ser AGC	Cys TGC	Trp TGG	Val GTT	Leu CTA	Val GTG	Gly GGT	Tyr TAT	Ala GCA	Lys AAA	26	
777	Gly GGA	Gly GGT	Leu TTG	Gly GGA	Asp GAC	Asn AAT	His CAT	Val GTT	His CAC	Ser TCC	Ser AGT	37	
810	Phe TTT	Ile ATT	Tyr TAT	Arg AGA	Arg AGA	Leu CTA	Arg CGG	Asn AAC	His CAC	Glu GAA	Arg AGA	48	
843	Arg CGG	Glu GAA	Ile ATA	Gln CAA	Arg AGG	Glu GAA	Ile ATT	Leu CTC	Ser TCT	Ile ATC	Leu TTG	59	
876	Gly GGT	Leu TTG	Pro CCT	His CAC	Arg AGA	Pro CCC	Arg AGA	Pro CCA	Phe TTT	Ser TCA	Pro CCT	70	
909	Gly GGA	Lys AAA	Gln CAA	Ala GCG	Ser TCC	Ser TCT	Ala GCA	Pro CCT	Leu CTC	Phe TTT	Met ATG	81	
942	Leu CTG	Asp GAT	Leu CTC	Tyr TAC	Asn AAT	Ala GCC	Met ATG	Thr ACC	Asn AAT	Glu GAA	Glu GAA	92	

FIG. 3b / 15

975	Asn AAT	Pro CCT	Glu GAA	Glu GAG	Ser TCG	Glu GAG	Tyr TAC	Ser TCA	Val GTA	Arg AGG	Ala GCA	103
1008	Ser TCC	Leu TTG	Ala GCA	Glu GAA	Glu GAG	Thr ACC	Arg AGA	Gly GGG	Ala GCA	Arg AGA	Lys AAG	114
1041	Gly GGA	Tyr TAC	Pro CCA	Ala GCC	Ser TCT	Pro CCC	Asn AAT	Gly GGG	Tyr TAT	Pro CCT	Arg CGT	125
1074	Arg CGC	Ile ATA	Gln CAG	Leu TTA	Ser TCT	Arg CGG	Thr ACG	Thr ACT	Pro CCT	Leu CTG	Thr ACC	136
1107	Thr ACC	Gln CAG	Ser AGT	Pro CCT	Pro CCT	Leu CTA	Ala GCC	Ser AGC	Leu CTC	His CAT	Asp GAT	147
1140	Thr ACC	Asn AAC	Phe TTT	Leu CTG	Asn AAT	Asp GAT	Ala GCT	Asp GAC	Met ATG	Val GTC	Met ATG	158
1173	Ser AGC	Phe TTT	Val GTC	Asn AAC	Leu TTA	Val GTT	Glu GAA	Arg AGA	Asp GAC	Lys AAG	Asp GAT	169
1206	Phe TTT	Ser TCT	His CAC	Gln CAG	Arg CGA	Arg AGG	His CAT	Tyr TAC	Lys AAA	Glu GAA	Phe TTT	180
1239	Arg CGA	Phe TTT	Asp GAT	Leu CTT	Thr ACC	Gln CAA	Lle ATT	Pro CCT	His CAT	Gly GGA	Glu GAG	191
1272	Ala GCA	Val GTG	Thr ACA	Ala GCA	Ala GCT	Glu GAA	Phe TTC	Arg CGG	Ile ATA	Tyr TAC	Lys AAG	202
1305	Asp GAC	Arg CGG	Ser AGC	Asn AAC	Asn AAC	Arg CGA	Phe TTT	Glu GAA	Asn AAT	Glu GAA	Thr ACA	213
1338	Ile ATT	Lys AAG	Ile ATT	Ser AGC	Ile ATA	Tyr TAT	Gln CAA	Ile ATC	Ile ATC	Lys AAG	Glu GAA	224
1371	Tyr TAC	Thr ACA	Asn AAT	Arg AGG	Asp GAT	Ala GCA	Asp GAT	Leu CTG	Phe TTC	Leu TTG	Leu TTA	235
1404	Asp GAC	Thr ACA	Arg AGA	Lys AAG	Ala GCC	Gln CAA	Ala GCT	Leu TTA	Asp GAT	Val GTG	Gly GGT	246
1437	Trp TGG	Leu CTT	Val GTC	Phe TTT	Asp GAT	Ile ATC	Thr ACT	Val GTG	Thr ACC	Ser AGC	Asn AAT	257

FIG. 3c / 15

1470	His CAT	Trp TGG	Val GTG	Ile ATT	Asn AAT	Pro CCC	Gln CAG	Asn AAT	Asn AAT	Leu TTG	Gly GGC	268
1503	Leu TTA	Gln CAG	Leu CTC	Cys TGT	Ala GCA	Glu GAA	Thr ACA	Gly GGG	Asp GAT	Gly GGA	Arg CGC	279
1536	Ser AGT	Ile ATC	Asn AAC	Val GTA	Lys AAA	Ser TCT	Ala GCT	Gly GGT	Leu CTT	Val GTG	Gly GGA	290
1569	Arg AGA	Gln CAG	Gly GGA	Pro CCT	Gln CAG	Ser TCA	Lys AAA	Gln CAA	Pro CCA	Phe TTC	Met ATG	301
1602	Val GTG	Ala GCC	Phe TTC	Phe TTC	Lys AAG	Ala GCG	Ser AGT	Glu GAG	Val GTA	Leu CTT	Leu CTT	312
1635	Arg CGA	Ser TCC	Val GTG	Arg AGA	Ala GCA	Ala GCC	Asn AAC	Lys AAA	Arg CGA	Lys AAA	Asn AAT	323
1668	Gln CAA	Asn AAC	Arg CGC	Asn AAT	Lys AAA	Ser TCC	Ser AGC	Ser TCT	His CAT	Gln CAG	Asp GAC	334
1701	Ser TCC	Ser TCC	Arg AGA	Met ATG	Ser TCC	Ser AGT	Val GTT	Gly GGA	Asp GAT	Tyr TAT	Asn AAC	345
1734	Thr ACA	Ser AGT	Glu GAG	Gln CAA	Lys AAA	Gln CAA	Ala GCC	Cys TGT	Lys AAG	Lys AAG	His CAC	356
1767	Glu GAA	Leu CTC	Tyr TAT	Val GTG	Ser AGC	Phe TTC	Arg CGG	Asp GAT	Leu CTG	Gly GGA	Trp TGG	367
1800	Gln CAG	Asp GAC	Trp TGG	Ile ATT	Ile ATA	Ala GCA	Pro CCA	Glu GAA	Gly GGA	Tyr TAC	Ala GCT	378
1833	Ala GCA	Phe TTT	Tyr TAT	Cys TGT	Asp GAT	Gly GGA	Glu GAA	Cys TGT	Ser TCT	Phe TTT	Pro CCA	389
1866	Leu CTT	Asn AAC	Ala GCC	His CAT	Met ATG	Asn AAT	Ala GCC	Thr ACC	Asn AAC	His CAC	Ala GCT	400
1899	Ile ATA	Val GTT	Gln CAG	Thr ACT	Leu CTG	Val GTT	His CAT	Leu CTG	Met ATG	Phe TTT	Pro CCT	411
1932	Asp GAC	His CAC	Val GTA	Pro CCA	Lys AAG	Pro CCT	Cys TGT	Cys TGT	Ala GCT	Pro CCA	Thr ACC	422

FIG. 3d / 15

1965	Lys AAA	Leu TTA	Asn AAT	Ala GCC	Ile ATC	Ser TCT	Val GTT	Leu CTG	Tyr TAC	Phe TTT	Asp GAT	433
1998	Asp GAC	Ser AGC	Ser TCC	Asn AAT	Val GTC	Ile ATT	Leu TTG	Lys AAA	Lys AAA	Tyr TAT	Arg AGA	444
2031	Asn AAT	Met ATG	Val GTA	Val GTA	Arg CGC	Ser TCA	Cys TGT	Gly GGC	Cys TGC	His CAC	TAA	454
2064	TATTAAATAATATTGATAATAACAAAAAGATCTGTATTAAGGTTTATGGCTGCAATAAAAAGCA											
2128	TACTTTCAGACAAACAGAAAAAAAAA											

FIG. 4a / 15

1	GGGCGCAGCG	GGGCCCCTCT	GCAGCAAGTG	ACCGACGGCC	GGGACGGCCG	CCTGCCCCCT							
61	CTGCCACCTG	GGGCGGTGCG	GGCCCGGAGC	CCGGAGCCCG	GGTAGCGCGT	AGAGCCGGCG							
121	CG	Met ATG	His CAC	Val GTG	Arg CGC	Ser TCA	Leu CTG	Arg CGA	Ala GCT	Ala GCG	Ala GCG	10	
153	Pro CCG	His CAC	Ser AGC	Phe TTC	Val GTG	Ala GCG	Leu CTC	Trp TGG	Ala GCA	Pro CCC	Leu CTG	21	
186	Phe TTC	Leu CTG	Leu CTG	Arg CGC	Ser TCC	Ala GCC	Leu CTG	Ala GCC	Asp GAC	Phe TTC	Ser AGC	32	
219	Leu CTG	Asp GAC	Asn AAC	Glu GAG	Val GTG	His CAC	Ser TCG	Ser AGC	Phe TTC	Ile ATC	His CAC	43	
252	Arg CGG	Arg CGC	Leu CTC	Arg CGC	Ser AGC	Gln CAG	Glu GAG	Arg CGG	Arg CGG	Glu GAG	Met ATG	54	
285	Gln CAG	Arg CGC	Glu GAG	Ile ATC	Leu CTC	Ser TCC	Ile ATT	Leu TTG	Gly GGC	Leu TTG	Pro CCC	65	
318	His CAC	Arg CGC	Pro CCG	Arg CGC	Pro CCG	His CAC	Leu CTC	Gln CAG	Gly GGC	Lys AAG	His CAC	76	
351	Asn AAC	Ser TCG	Ala GCA	Pro CCC	Met ATG	Phe TTC	Met ATG	Leu CTG	Asp GAC	Leu CTG	Tyr TAC	87	
384	Asn AAC	Ala GCC	Met ATG	Ala GCG	Val GTG	Glu GAG	Glu GAG	Gly GGC	Gly GGC	Gly GGG	Pro CCC	98	
417	Gly GGC	Gly GGC	Gln CAG	Gly GGC	Phe TTC	Ser TCC	Tyr TAC	Pro CCC	Tyr TAC	Lys AAG	Ala GCC	109	
450	Val GTC	Phe TTC	Ser AGT	Thr ACC	Gln CAG	Gly GGC	Pro CCC	Pro CCT	Leu CTG	Ala GCC	Ser AGC	120	
483	Leu CTG	Gln CAA	Asp GAT	Ser AGC	His CAT	Phe TTC	Leu CTC	Thr ACC	Asp GAC	Ala GCC	Asp GAC	131	
516	Met ATG	Val GTC	Met ATG	Ser AGC	Phe TTC	Val GTC	Asn AAC	Leu CTC	Val GTG	Glu GAA	His CAT	142	
549	Asp GAC	Lys AAG	Glu GAA	Phe TTC	Phe TTC	His CAC	Pro CCA	Arg CGC	Tyr TAC	His CAC	His CAT	153	

FIG. 4b / 15

582	Arg CGA	Glu GAG	Phe TTC	Arg CGG	Phe TTT	Asp GAT	Leu CTT	Ser TCC	Lys AAG	Ile ATC	Pro CCA	164
615	Glu GAA	Gly GGG	Glu GAA	Ala GCT	Val GTC	Thr ACG	Ala GCA	Ala GCC	Glu GAA	Phe TTC	Arg CGG	175
648	Ile ATC	Tyr TAC	Lys AAG	Asp GAC	Tyr TAC	Ile ATC	Arg CGG	Glu GAA	Arg CGC	Phe TTC	Asp GAC	186
681	Asn AAT	Glu GAG	Thr ACG	Phe TTC	Arg CGG	Ile ATC	Ser AGC	Val GTT	Tyr TAT	Gln CAG	Val GTG	197
714	Leu CTC	Gln CAG	Glu GAG	His CAC	Leu TTG	Gly GGC	Arg AGG	Glu GAA	Ser TCG	Asp GAT	Leu CTC	208
747	Phe TTC	Leu CTG	Leu CTC	Asp GAC	Ser AGC	Arg CGT	Thr ACC	Leu CTC	Trp TGG	Ala GCC	Ser TCG	219
780	Glu GAG	Glu GAG	Gly GGC	Trp TGG	Leu CTG	Val GTG	Phe TTT	Asp GAC	Ile ATC	Thr ACA	Ala GCC	230
813	Thr ACC	Ser AGC	Asn AAC	His CAC	Trp TGG	Val GTG	Val GTC	Asn AAT	Pro CCG	Arg CGG	His CAC	241
846	Asn AAC	Leu CTG	Gly GGC	Leu CTG	Gln CAG	Leu CTC	Ser TCG	Val GTG	Glu GAG	Thr ACG	Leu CTG	252
879	Asp GAT	Gly GGG	Gln CAG	Ser AGC	Ile ATC	Asn AAC	Pro CCC	Lys AAG	Leu TTG	Ala GCG	Gly GGC	263
912	Leu CTG	Ile ATT	Gly GGG	Arg CGG	His CAC	Gly GGG	Pro CCC	Gln CAG	Asn AAC	Lys AAG	Gln CAG	274
945	Pro CCC	Phe TTC	Met ATG	Val GTG	Ala GCT	Phe TTC	Phe TTC	Lys AAG	Ala GCC	Thr ACG	Glu GAG	285
978	Val GTC	His CAC	Phe TTC	Arg CGC	Ser AGC	Ile ATC	Arg CGG	Ser TCC	Thr ACG	Gly GGG	Ser AGC	296
1011	Lys AAA	Gln CAG	Arg CGC	Ser AGC	Gln CAG	Asn AAC	Arg CGC	Ser TCC	Lys AAG	Thr ACG	Pro CCC	307
1044	Lys AAG	Asn AAC	Gln CAG	Glu GAA	Ala GCC	Leu CTG	Arg CGG	Met ATG	Ala GCC	Asn AAC	Val GTG	318

FIG. 4c / 15

1077	Ala GCA	Glu GAG	Asn AAC	Ser AGC	Ser AGC	Ser AGC	Asp GAC	Gln CAG	Arg AGG	Gln CAG	Ala GCC	329
1110	Cys TGT	Lys AAG	Lys AAG	His CAC	Glu GAG	Leu CTG	Tyr TAT	Val GTC	Ser AGC	Phe TTC	Arg CGA	351
1143	Asp GAC	Leu CTG	Gly GGC	Trp TGG	Gln CAG	Asp GAC	Trp TGG	Ile ATC	Ile ATC	Ala GCG	Pro CCT	362
1176	Glu GAA	Gly GGC	Tyr TAC	Ala GCC	Ala GCC	Tyr TAC	Tyr TAC	Cys TGT	Glu GAG	Gly GGG	Glu GAG	373
1209	Cys TGT	Ala GCC	Phe TTC	Pro CCT	Leu CTG	Asn AAC	Ser TCC	Tyr TAC	Met ATG	Asn AAC	Ala GCC	384
1242	Thr ACC	Asn AAC	His CAC	Ala GCC	Ile ATC	Val GTG	Gln CAG	Thr ACG	Leu CTG	Val GTC	His CAC	395
1275	Phe TTC	Ile ATC	Asn AAC	Pro CCG	Glu GAA	Thr ACG	Val GTG	Pro CCC	Lys AAG	Pro CCC	Cys TGC	406
1308	Cys TGT	Ala GCG	Pro CCC	Thr ACG	Gln CAG	Leu CTC	Asn AAT	Ala GCC	Ile ATC	Ser TCC	Val GTC	417
1341	Leu CTC	Tyr TAC	Phe TTC	Asp GAT	Asp GAC	Ser AGC	Ser TCC	Asn AAC	Val GTC	Ile ATC	Leu CTG	428
1374	Lys AAG	Lys AAA	Tyr TAC	Arg AGA	Asn AAC	Met ATG	Val GTG	Val GTC	Arg CGG	Ala GCC	Cys TGT	439
1407	Gly GGC	Cys TGC	His CAC	ETIQUETA								442
1419	CTCCTCCGAGAATTTCAGACCCTTTGGGGCCAAGTTTTTCTGGATCCTCCATTGCTCGCCTTGGC											
1483	CAGGAACCAGCAGACCAACTGCCTTTTGTGAGACCTTCCCCTCCCTATCCCCAACTTTAAAGGT											
1547	GTGAGAGTATTAGGAAACATGAGCAGCATATGGCTTTTGATCAGTTTTTCAGTGGCAGCATCCA											
1611	ATGAACAAGATCCTACAAGCTGTGCAGGCAAAACCTAGCAGGAAAAAAAAACAACGCATAAAGA											
1675	AAAATGGCCGGGCCAGGTCATTGGCTGGGAAGTCTCAGCCATGCACGGACTCGTTTCCAGAGGT											

FIG. 4d / 15

1739 AATTATGAGCGCCTACCAGCCAGGCCACCCAGCCGTGGGAGGAAGGGGGCGTGGCAAGGGGTGG
1803 GCACATTGGTGTCTGTGCGAAAGGAAAATTGACCCGGAAGTTCCTGTAATAAATGTCACAATAA
1867 AACGAATGAATG

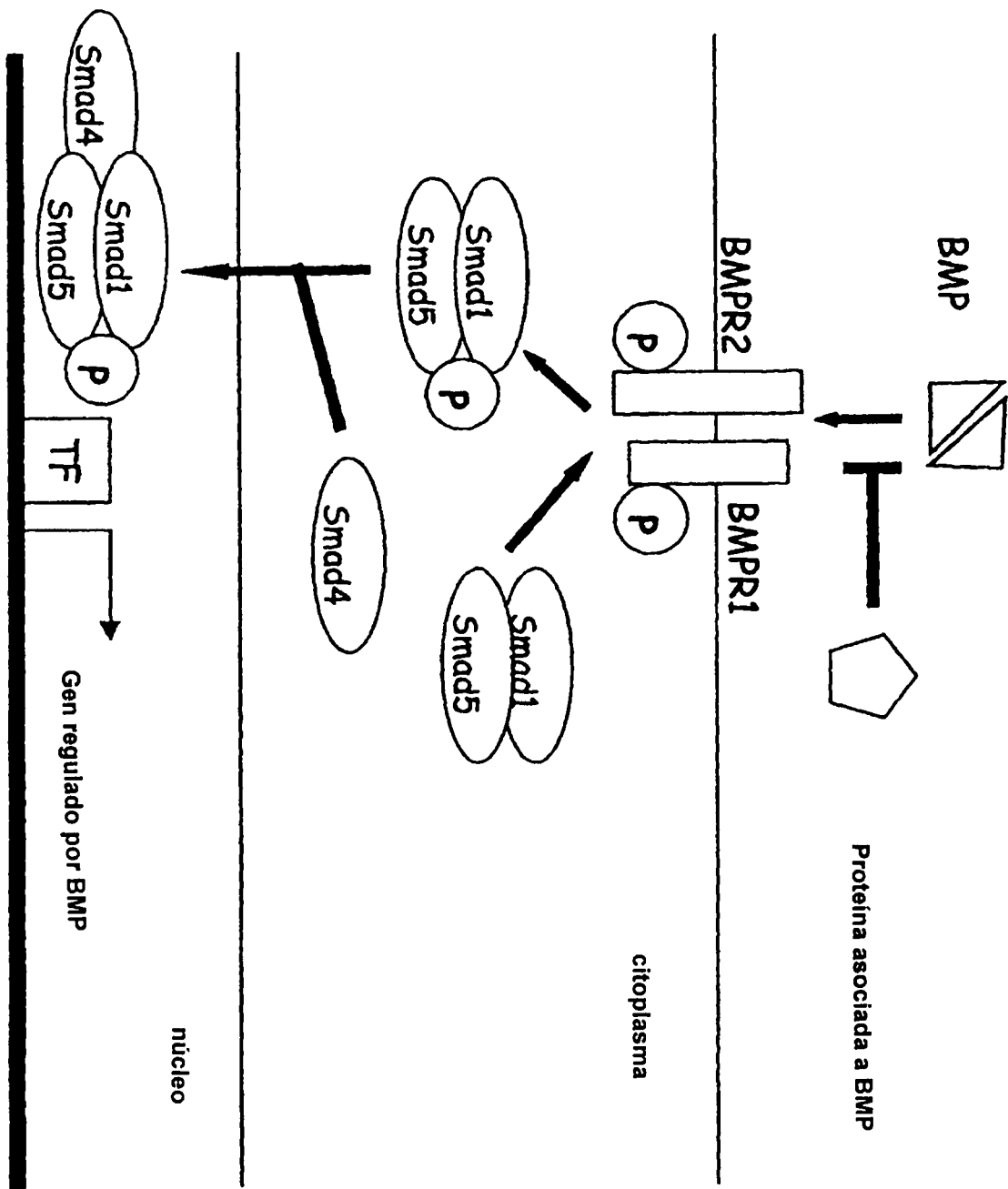


FIG. 5

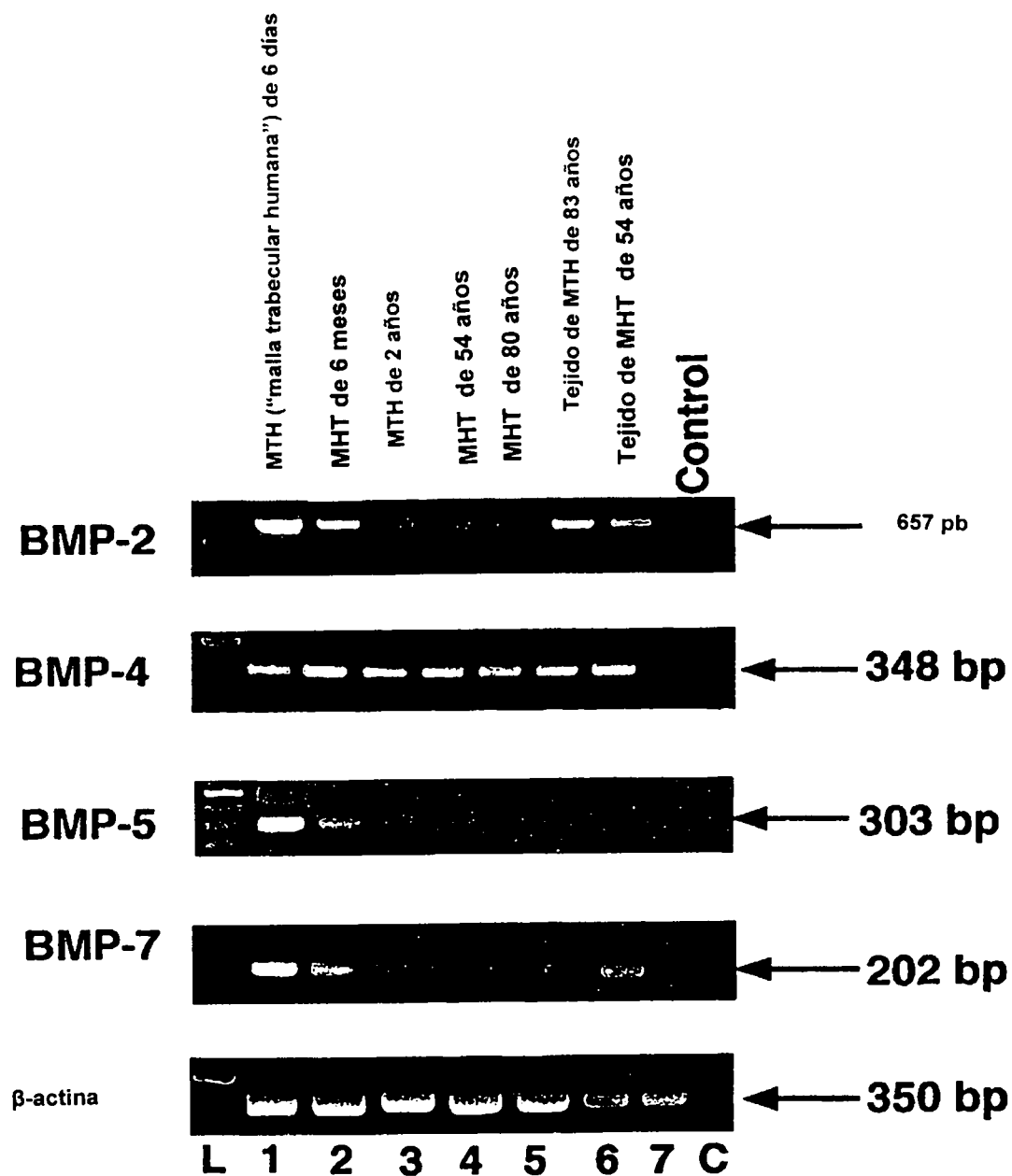


FIG. 6

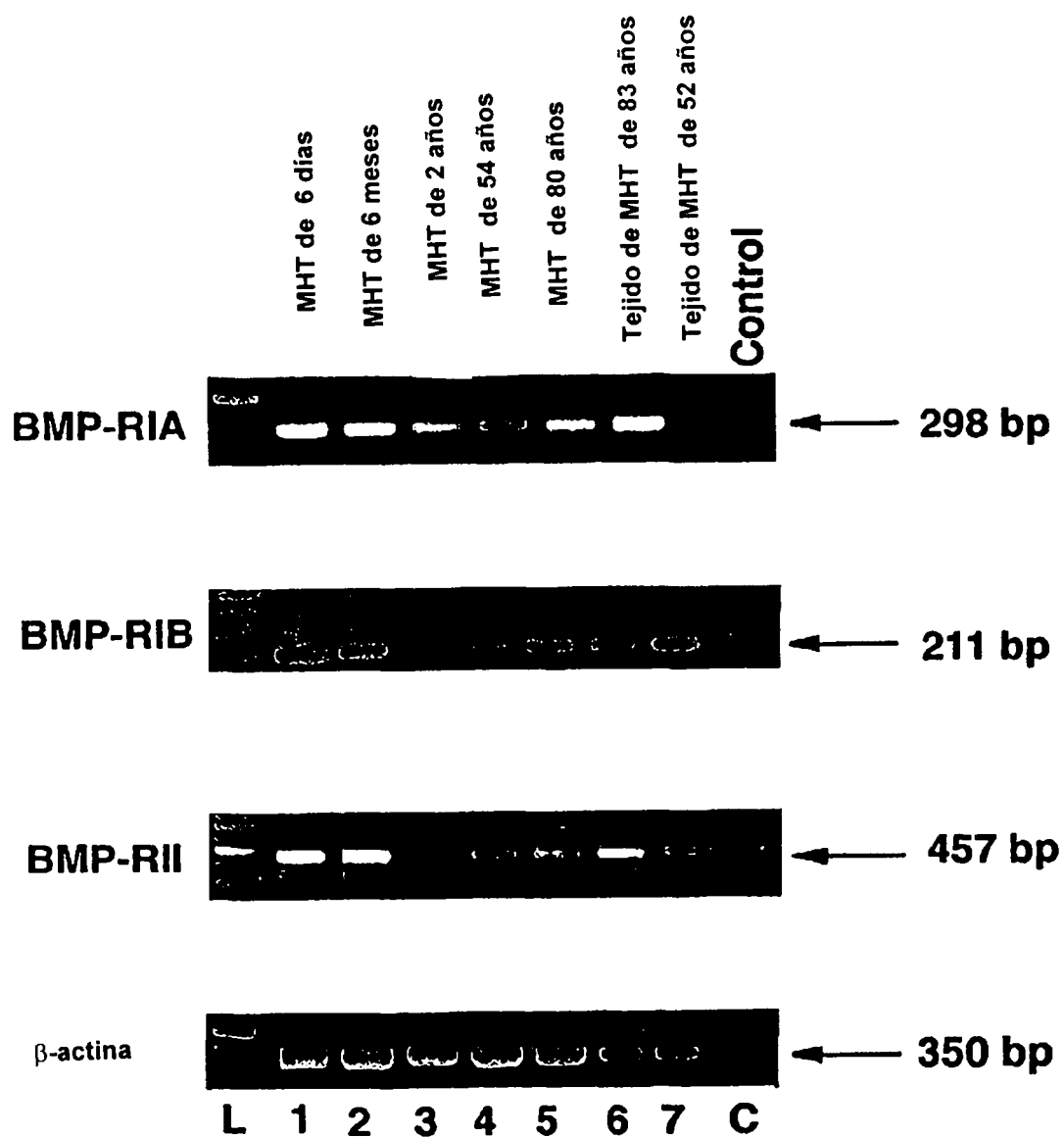


FIG. 7

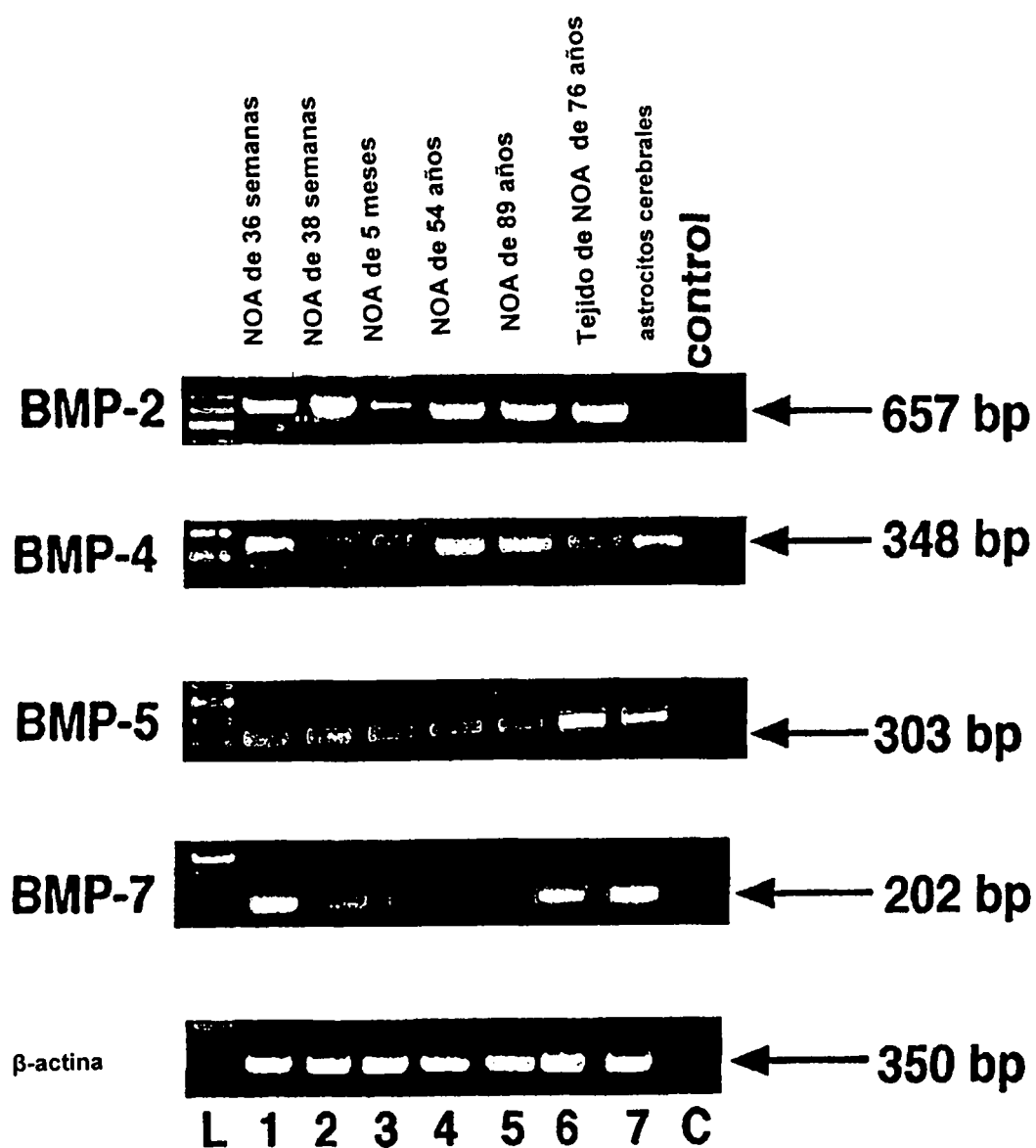


FIG. 8

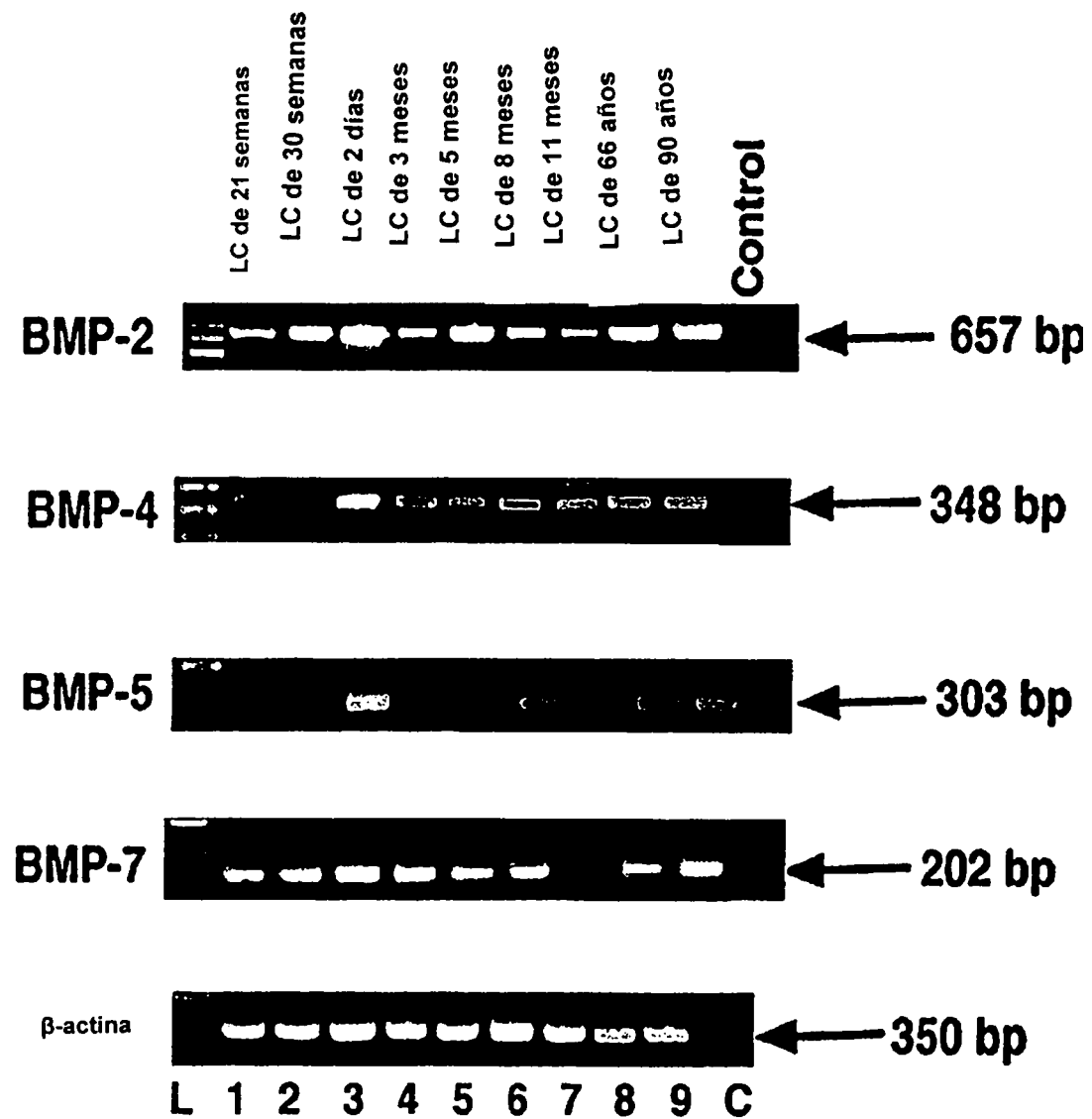


FIG. 9

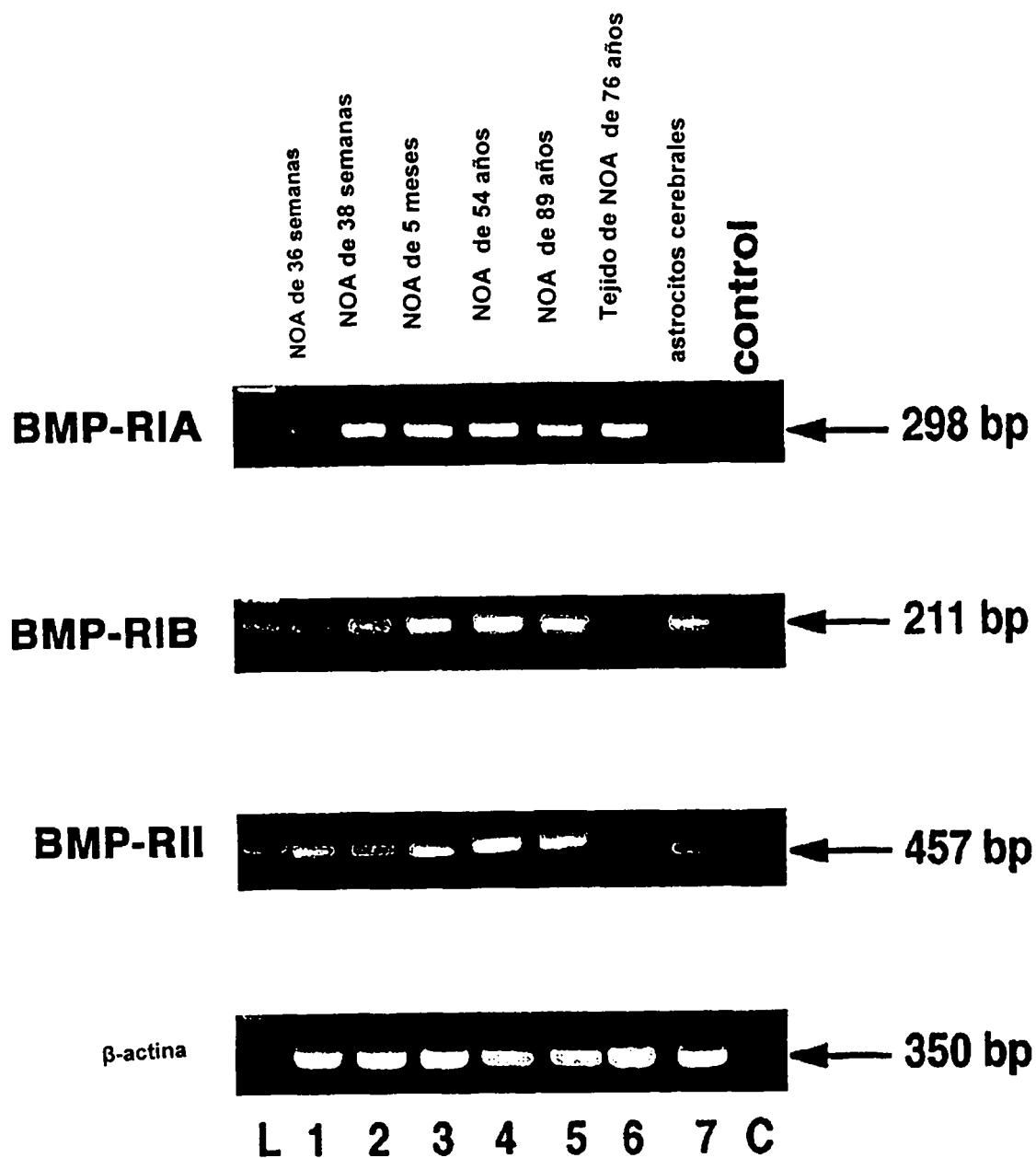


FIG. 10

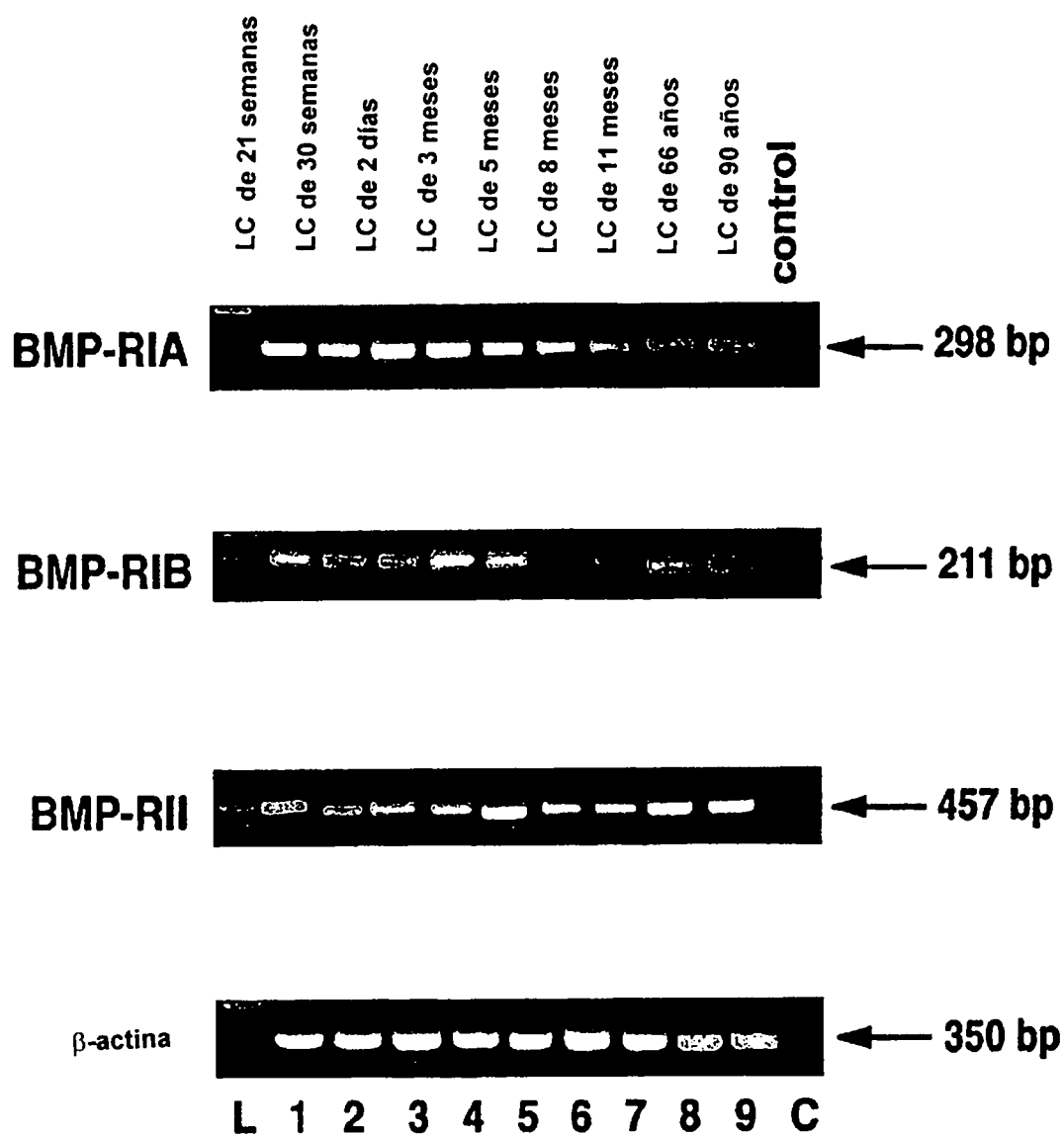


FIG. 11

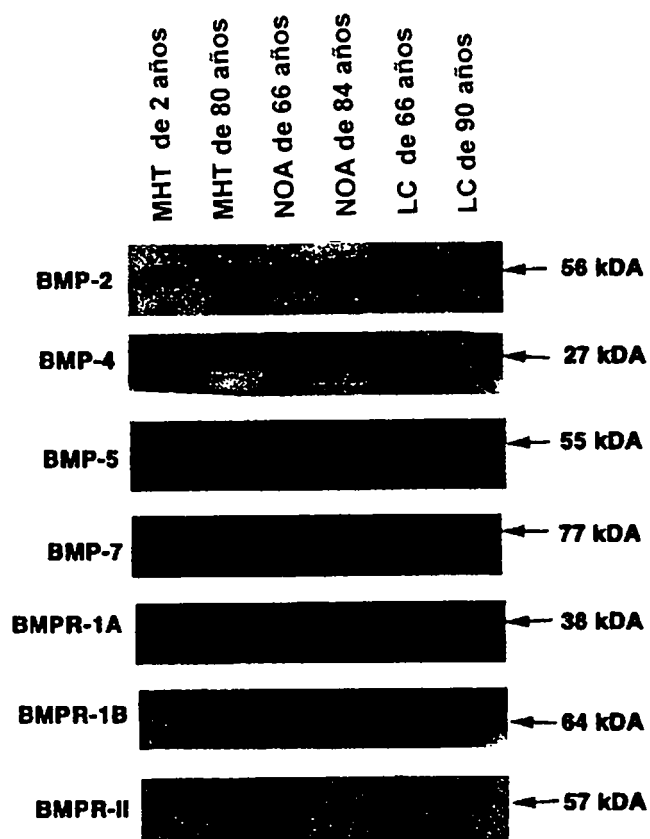


FIG. 12

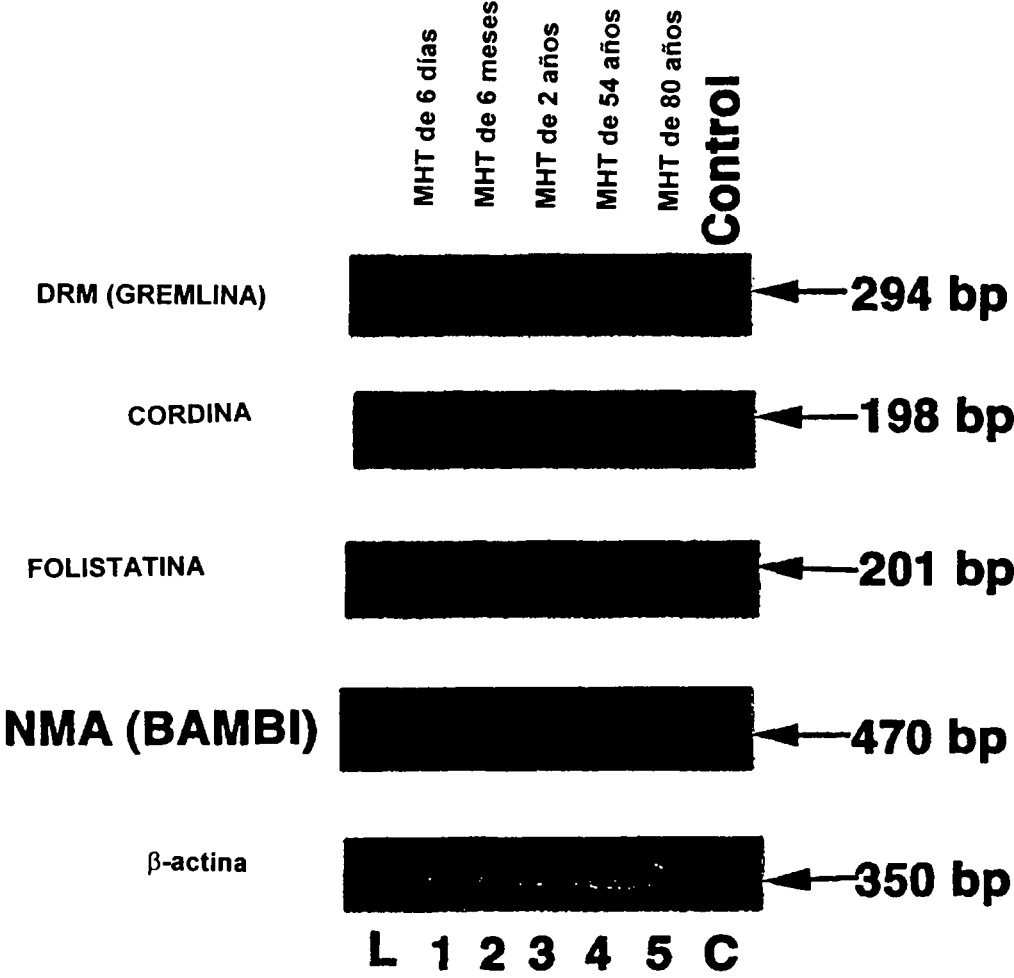


FIG. 13

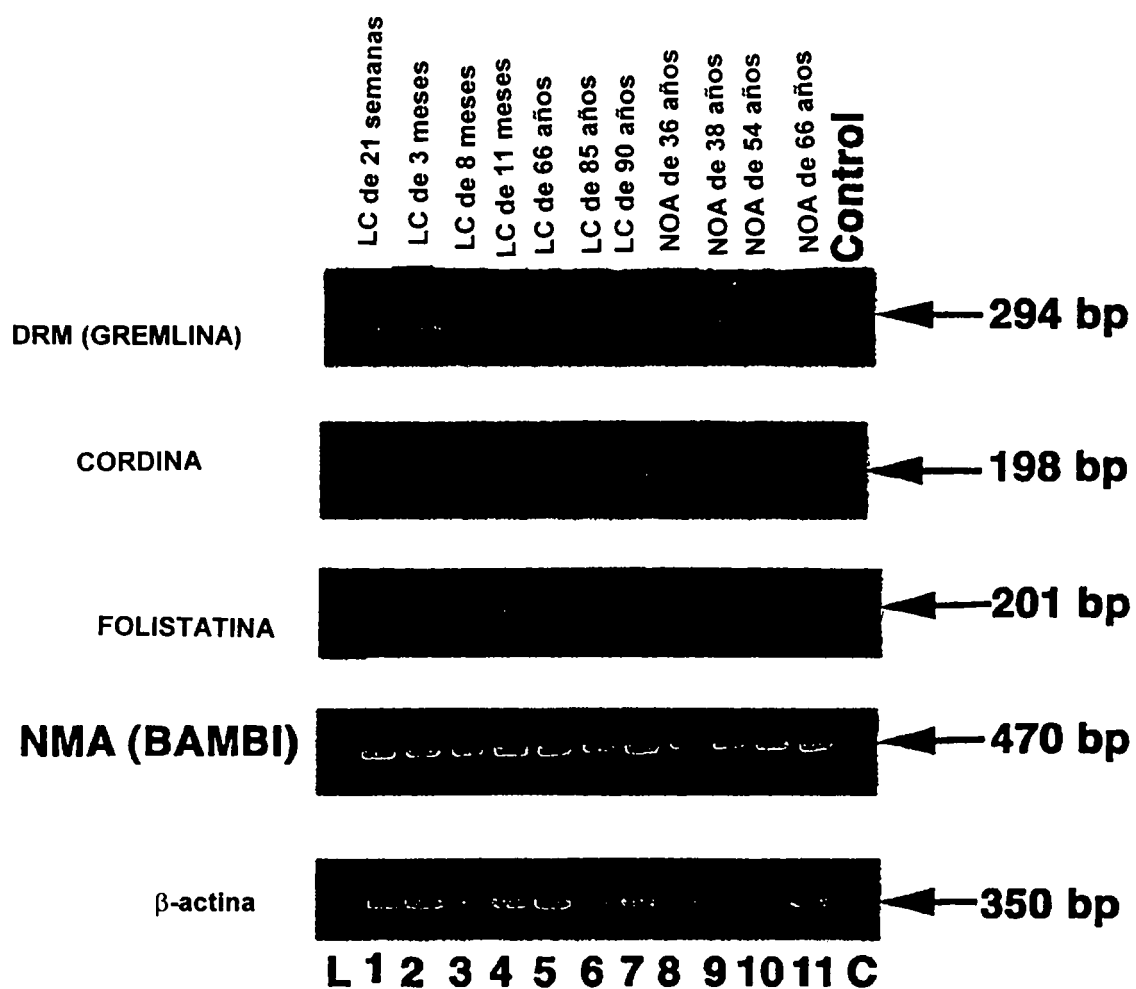


FIG. 14

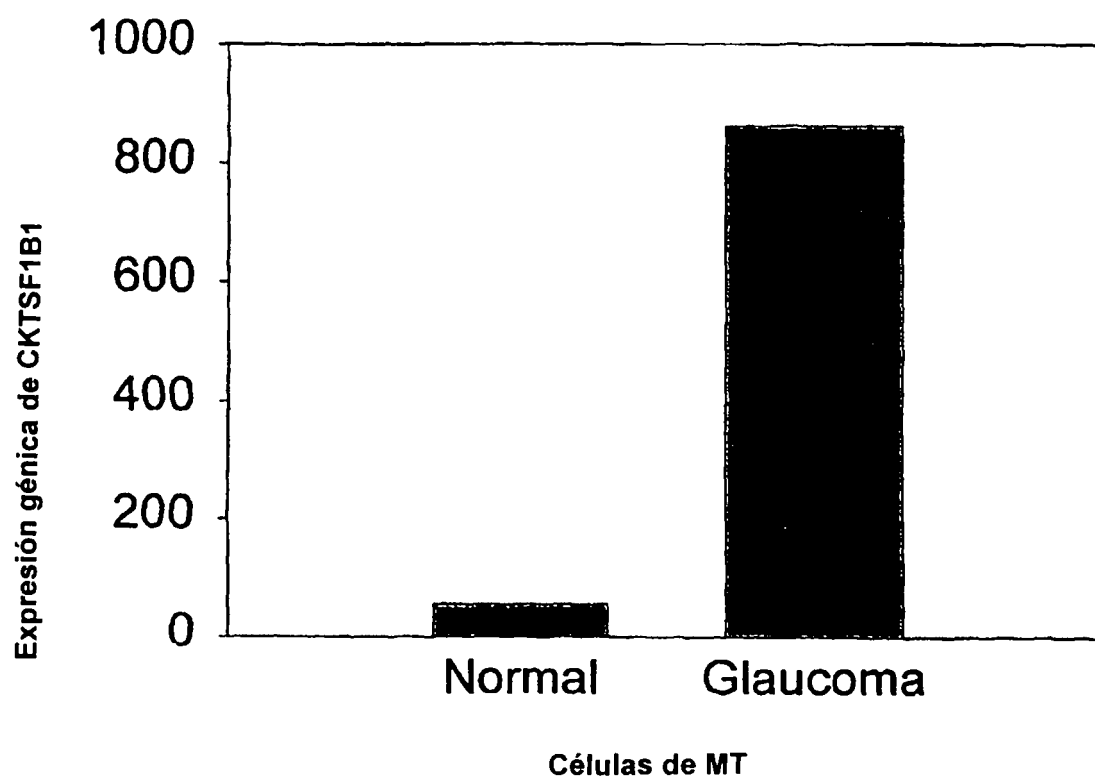


FIG. 15

ES 2 278 079 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Alcon Research, Ltd.
Clark, Abbot F.

5

<120> Proteínas morfogénicas óseas (BMP), receptores de BMP y proteínas de unión a BMP y su utilización en el diagnóstico y en el tratamiento del glaucoma.

10 <130> 2312 US

<160> 54

15 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 1547

20 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID nº 1

25	ggggacttct tgaacttgca gggagaataa cttgcgcacc ccactttgcg ccggtgcctt	60
	tgccccagcg gagcctgctt cgccatctcc gagccccacc gcccctccac tcctcggcct	120
	tgccccagac tgagacgctg ttcccagcgt gaaaagagag actgcgcggc cggcaccg	180
30	gagaaggagg aggcaaagaa aaggaaacgga cattcggtcc ttgcgccagg tcctttgacc	240
	agagttttct catgtggacg ctctttcaat ggacgtgtcc ccgcgtgctt cttagacgga	300
	ctgcgggtctc ctaaagggtcg accatgggtgg ccgggacccg ctgtcttcta gcgttgctgc	360
35	ttccccaggt ctcctggggc ggcgcggtg gcctcggtcc ggagctgggc cgcaggaagt	420
	tcgcggcggc gtcgtcgggc cgccctcat ccagccctc tgacgaggtc ctgagcgagt	480
	tcgagttgcg gctgctcagc atgttcggcc tgaacacagag acccaccacc agcagggacg	540
40	ccgtgggtgcc cccctacatg ctagacctgt atcgcaggca ctcagggtcag ccgggtcac	600
	ccgccccaga ccaccggttg gagagggcag ccagccgagc caaactgtg cgcagcttcc	660
	accatgaaga atctttggaa gaactaccag aaacgagtg gaaaacaacc cggagattct	720
45	tctttaattt aagttctatc ccacaggagg agtttatcac ctcagcagag cttcagggtt	780
	tccgagaaca gatgcaagat gctttaggaa acaatagcag ttccatcac cgaattaata	840
	tttatgaaat cataaaacct gcaacagcca actcgaaatt ccccgtagc agacttttgg	900
	acaccagggt ggtgaatcag aatgcaagca ggtgggaaag ttttgatgtc acccccgtg	960
50	tgatgcggtg gactgcacag ggacacgcca accatggatt cgtggtggaa gtggccact	1020
	tggaggagaa acaagggtgc tccaagagac atgttaggat aagcagggtc ttgcaccaag	1080
	atgaacacag ctggtcacag ataaggccat tgctagtaac ttttgccat gatggaaaag	1140
55	ggcatcctct ccacaaaaga gaaaaacgtc aagccaaaca caaacagcgg aaacgcctta	1200
	agtcacgtg taagagacac cctttgtacg tggacttcag tgacgtgggg tggaaatgact	1260
	ggattgtggc tccccgggg tatcacgcct tttactgcca cggagaatgc cttttctctc	1320
60	tggtgatca tctgaactcc actaatcatg ccattgttca gacgttggtc aactctgtta	1380
	actctaagat tcctaaggca tgctgtgtcc cgacagaact cagtgtatc tcgatgtgt	1440
	accttgacga gaatgaaaag gttgtattaa agaactatca ggacatggtt gtggagggtt	1500
65	gtgggtgtcg ctagtacagc aaaattaaat acataaatat atatata	1547

ES 2 278 079 T3

<210> 2

<211> 396

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 2

```

10      Met Val Ala Gly Thr Arg Cys Leu Leu Ala Leu Leu Leu Pro Gln Val
      1          5          10          15

15      Leu Leu Gly Gly Ala Ala Gly Leu Val Pro Glu Leu Gly Arg Arg Lys
      20          25          30

20      Phe Ala Ala Ala Ser Ser Gly Arg Pro Ser Ser Gln Pro Ser Asp Glu
      35          40          45

25      Val Leu Ser Glu Phe Glu Leu Arg Leu Leu Ser Met Phe Gly Leu Lys
      50          55          60

30      Gln Arg Pro Thr Pro Ser Arg Asp Ala Val Val Pro Pro Tyr Met Leu
      65          70          75          80

35      Asp Leu Tyr Arg Arg His Ser Gly Gln Pro Gly Ser Pro Ala Pro Asp
      85          90          95

40      His Arg Leu Glu Arg Ala Ala Ser Arg Ala Asn Thr Val Arg Ser Phe
      100          105          110

45      His His Glu Glu Ser Leu Glu Glu Leu Pro Glu Thr Ser Gly Lys Thr
      115          120          125

50      Thr Arg Arg Phe Phe Phe Asn Leu Ser Ser Ile Pro Thr Glu Glu Phe
      130          135          140

55      Ile Thr Ser Ala Glu Leu Gln Val Phe Arg Glu Gln Met Gln Asp Ala
      145          150          155          160

60      Leu Gly Asn Asn Ser Ser Phe His His Arg Ile Asn Ile Tyr Glu Ile
      165          170          175

65      Ile Lys Pro Ala Thr Ala Asn Ser Lys Phe Pro Val Thr Arg Leu Leu
      180          185          190

70      Asp Thr Arg Leu Val Asn Gln Asn Ala Ser Arg Trp Glu Ser Phe Asp
      195          200          205

75      Val Thr Pro Ala Val Met Arg Trp Thr Ala Gln Gly His Ala Asn His
      210          215          220
      Gly Phe Val Val Glu Val Ala His Leu Glu Glu Lys Gln Gly Val Ser
      225          230          235          240
      Lys Arg His Val Arg Ile Ser Arg Ser Leu His Gln Asp Glu His Ser
      245          250          255

80      Trp Ser Gln Ile Arg Pro Leu Leu Val Thr Phe Gly His Asp Gly Lys
      260          265          270

```

ES 2 278 079 T3

Gly His Pro Leu His Lys Arg Glu Lys Arg Gln Ala Lys His Lys Gln
 275 280 285
 5 Arg Lys Arg Leu Lys Ser Ser Cys Lys Arg His Pro Leu Tyr Val Asp
 290 295 300
 10 Phe Ser Asp Val Gly Trp Asn Asp Trp Ile Val Ala Pro Pro Gly Tyr
 305 310 315 320
 15 His Ala Phe Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Pro Leu Ala Asp His
 325 330 335
 20 Leu Asn Ser Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val Asn Ser Val
 340 345 350
 25 Asn Ser Lys Ile Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala
 355 360 365
 30 Ile Ser Met Leu Tyr Leu Asp Glu Asn Glu Lys Val Val Leu Lys Asn
 370 375 380
 35 Tyr Gln Asp Met Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg
 385 390 395
 <210> 3
 <211> 1946
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> SEC ID n° 3
 40 gaaagcgagg gagggaaaaga ggaggaagga agatgcgaga aggcagagga ggagggaggg 60
 aggggaaggag cgcgagagccc ggcccggaag ctaggtgagt gtggcatccg agctgagggga 120
 cgcgagcctg agacgccgct gctgctccgg ctgagtatct agcttgtctc cccgatggga 180
 45 ttcccggtcca agctatctcg agcctgcagc gccacagtcc ccggccctcg cccaggttca 240
 ctgcaaccgt tcagaggtcc ccaggagctg ctgctggcga gcccgtact gcagggacct 300
 atggagccat tccgtagtgc catcccgagc aacgcactgc tgcagcttcc ctgagccttt 360
 50 ccagcaagtt tgttcaagat tggctgtcaa gaatcatgga ctgttattat atgccttggt 420
 ttctgtcaag acaccatgat tcctggtaac cgaatgctga tggctggttt attatgccaa 480
 gtcctgctag gaggcgcgag ccatgctagt ttgatacctg agacggggaa gaaaaaagtc 540
 55 gccgagattc agggccacgc gggaggacgc cgctcagggc agagccatga gctcctgcgg 600
 gacttcgagg cgacacttct gcagatgttt gggctgcgcc gccgcccga gcctagcaag 660
 60 agtgccgtca ttcgggacta catgcgggat ctttaccggc ttcagtctgg ggaggaggag 720
 65

ES 2 278 079 T3

5 gaagagcaga tccacagcac tggctcttgag tatcctgagc gcccggccag ccggggccaac 780
 accgtgagga gcttccacca cgaagaacat ctggagaaca tcccagggac cagtgaaaac 840
 10 tctgcttttc gtttctctct taacctcagc agcatccctg agaacgaggc gatctcctct 900
 gcagagcttc ggctcttccg ggagcaggtg gaccagggcc ctgattggga aaggggcttc 960
 caccgtataa acatttatga ggttatgaag cccccagcag aagtggtgcc tgggcacctc 1020
 15 atcacacgac tactggacac gagactggtc caccacaatg tgacacgggtg ggaaactttt 1080
 gatgtgagcc ctgcggtcct tcgctggacc cgggagaagc agccaaacta tgggctagcc 1140
 attgaggtga ctcacctcca tcagactcgg acccaccagg gccagcatgt caggattagc 1200
 20 cgatcgttac ctcaagggag tgggaattgg gccagctcc ggccctcctt ggtcaccttt 1260
 ggccatgatg gccggggcca tgccttgacc cgacgccgga gggccaagcg tagccctaag 1320
 catcactcac agcggggccag gaagaagaat aagaactgcc ggcgccactc gctctatgtg 1380
 25 gacttcagcg atgtgggctg gaatgactgg attgtggccc caccaggcta ccaggccttc 1440
 tactgccatg gggactgccc ctttccactg gctgaccacc tcaactcaac caaccatgcc 1500
 attgtgcaga ccctggtcaa ttctgtcaat tccagtatcc ccaaagcctg ttgtgtgccc 1560
 actgaactga gtgccatctc catgctgtac ctggatgagt atgataaggt ggtactgaaa 1620
 aattatcagg agatggtagt agaggggatgt ggggtgccgct gagatcaggc agtccttgag 1680
 30 gatagacaga tatacacacc acacacacac accacatata ccacacacac acgttcccat 1740
 ccactcacc acacactaca cagactgctt ccttatagct ggacttttat ttaaaaaaaaa 1800
 aaaaaaaaa atggaaaaaa tccctaaaca ttcaccttga ccttatttat gactttacgt 1860
 35 gcaaatgttt tgaccatatt gatcatatat ttgacaaaa tatatttata actacgtatt 1920
 aaaagaaaa aataaaatga gtcatt 1946

40 <210> 4
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> SEC ID n° 4

50 Met Ile Pro Gly Asn Arg Met Leu Met Val Val Leu Leu Cys Gln Val
 1 5 10 15
 Leu Leu Gly Gly Ala Ser His Ala Ser Leu Ile Pro Glu Thr Gly Lys
 20 25 30
 55 Lys Lys Val Ala Glu Ile Gln Gly His Ala Gly Gly Arg Arg Ser Gly
 35 40 45
 Gln Ser His Glu Leu Leu Arg Asp Phe Glu Ala Thr Leu Leu Gln Met
 50 55 60
 65 Phe Gly Leu Arg Arg Arg Pro Gln Pro Ser Lys Ser Ala Val Ile Pro
 65 70 75 80

ES 2 278 079 T3

	Asp	Tyr	Met	Arg	Asp	Leu	Tyr	Arg	Leu	Gln	Ser	Gly	Glu	Glu	Glu	Glu	
					85					90					95		
5	Glu	Gln	Ile	His	Ser	Thr	Gly	Leu	Glu	Tyr	Pro	Glu	Arg	Pro	Ala	Ser	
				100					105					110			
	Arg	Ala	Asn	Thr	Val	Arg	Ser	Phe	His	His	Glu	Glu	His	Leu	Glu	Asn	
10				115				120					125				
	Ile	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Asn	Ser	Ala	Phe	Arg	Phe	Leu	Phe	Asn	Leu	
		130					135					140					
15	Ser	Ser	Ile	Pro	Glu	Asn	Glu	Ala	Ile	Ser	Ser	Ala	Glu	Leu	Arg	Leu	
	145					150					155					160	
	Phe	Arg	Glu	Gln	Val	Asp	Gln	Gly	Pro	Asp	Trp	Glu	Arg	Gly	Phe	His	
20					165					170					175		
	Arg	Ile	Asn	Ile	Tyr	Glu	Val	Met	Lys	Pro	Pro	Ala	Glu	Val	Val	Pro	
				180					185						190		
25	Gly	His	Leu	Ile	Thr	Arg	Leu	Leu	Asp	Thr	Arg	Leu	Val	His	His	Asn	
		195						200					205				
	Val	Thr	Arg	Trp	Glu	Thr	Phe	Asp	Val	Ser	Pro	Ala	Val	Leu	Arg	Trp	
30		210					215					220					
	Thr	Arg	Glu	Lys	Gln	Pro	Asn	Tyr	Gly	Leu	Ala	Ile	Glu	Val	Thr	His	
	225					230					235					240	
35	Leu	His	Gln	Thr	Arg	Thr	His	Gln	Gly	Gln	His	Val	Arg	Ile	Ser	Arg	
					245					250					255		
	Ser	Leu	Pro	Gln	Gly	Ser	Gly	Asn	Trp	Ala	Gln	Leu	Arg	Pro	Leu	Leu	
40				260					265					270			
	Val	Thr	Phe	Gly	His	Asp	Gly	Arg	Gly	His	Ala	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg	
45			275					280					285				
	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Pro	Lys	His	His	Ser	Gln	Arg	Ala	Arg	Lys	Lys	
		290					295					300					
50	Asn	Lys	Asn	Cys	Arg	Arg	His	Ser	Leu	Tyr	Val	Asp	Phe	Ser	Asp	Val	
	305					310					315					320	
	Gly	Trp	Asn	Asp	Trp	Ile	Val	Ala	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ala	Phe	Tyr	
55					325					330					335		
	Cys	His	Gly	Asp	Cys	Pro	Phe	Pro	Leu	Ala	Asp	His	Leu	Asn	Ser	Thr	
				340					345					350			
60	Asn	His	Ala	Ile	Val	Gln	Thr	Leu	Val	Asn	Ser	Val	Asn	Ser	Ser	Ile	
			355					360					365				

ES 2 278 079 T3

Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser Met Leu
370 375 380

Tyr Leu Asp Glu Tyr Asp Lys Val Val Leu Lys Asn Tyr Gln Glu Met
385 390 395 400

Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg
405

<210> 5

<211> 2153

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 5

```

ctggtatatt tgtgcctgct ggaggtggaa ttaacagtaa gaaggagaaa gggattgaat    60
ggacttacag gaaggatttc aagtaaattc agggaaacac atttacttga atagtacaac    120
ctagagtatt attttacct aagacgacac aaaagatggt aaagttatca ccaagctgcc    180
ggacagatat atattccaac accaagggtgc agatcagcat agatctgtga ttcagaaatc    240
aggatttggt ttggaaagag ctcaagggtt gagaagaact caaaagcaag tgaagattac    300
tttggaact acagtttatt agaagatcaa cttttgctaa ttcaaatacc aaaggcctga    360
ttatcataaa ttcatatagg aatgcatagg tcatctgac aaataatatt agccgtcttc    420
tgctacatca atgcagcaaa aactcttaac aactgtggat aattggaaat ctgagtttca    480
gctttcttag aaataactac tcttgacata ttccaaaata tttaaaatag gacaggaaaa    540
tcggtgagga tgttggtgctc agaaatgtca ctgtcatgaa aaataggtaa atttgttttt    600
tcagctactg ggaaactgta cctcctagaa ccttaggttt tttttttttt aagaggacaa    660
gaaggactaa aaatatcaac ttttgctttt ggacaaaaat gcatctgact gtattttttac    720
ttaagggtat tgtgggtttc ctctggagct gctgggttct agtgggttat gcaaaaggag    780
gtttgggaga caatcatggt cactccagtt ttatttatag aagactacgg aaccacgaaa    840
gacgggaaat acaaagggaa attctctcta tcttgggttt gcctcacaga cccagaccat    900
tttcacctgg aaaacaagcg tctcttgac ctctctttat gctggatctc tacaatgcca    960
tgaccaatga agaaaatcct gaagagtcgg agtactcagt aagggcattc ttggcagaag   1020
agaccagagg ggcaagaaag ggataccag cctctcccaa tgggtatcct cgtcgcatac   1080
agttatctcg gacgactcct ctgaccaccc agagtcctcc tctagccagc ctccatgata   1140
ccaactttct gaatgatgct gacatggtca tgagctttgt caacttagtt gaaagagaca   1200
aggatttttc tcaccagcga aggcattaca aagaatttcg atttgatctt acccaaattc   1260
ctcatggaga ggcagtgaca gcagctgaat tccggatata caaggaccgg agcaacaacc   1320
gatttgaaaa tgaaacaatt aagattagca tatatcaaat catcaaggaa tacacaaata   1380
gggatgcaga tctgttcttg ttagacacaa gaaaggccca agcttttagat gtgggttggc   1440
ttgtctttga tactactgtg accagcaatc attgggtgat taatccccag aataatttgg   1500

```

ES 2 278 079 T3

gcttacagct ctgtgcagaa acaggggatg gacgcagtat caacgtaaaa tctgctggtc 1560
 ttgtgggaag acagggacct cagtcaaaac aaccattcat ggtggccttc ttcaaggcga 1620
 5 gtgaggtact tcttcgatcc gtgagagcag ccaacaaacg aaaaaatcaa aaccgcaata 1680
 aatccagctc tcatcaggac tctccagaa tgtccagtgt tggagattat aacacaagtg 1740
 agcaaaaaaca agcctgtaag aagcacgaac tctatgtgag cttccgggat ctgggatggc 1800
 10 aggactggat tatagcacca gaaggatacg ctgcatttta ttgtgatgga gaatgttctt 1860
 ttcacttaaa cgcccatatg aatgccacca accacgctat agttcagact ctggttcatc 1920
 tgatgtttcc tgaccacgta ccaaagcctt gttgtgctcc aaccaaatta aatgccatct 1980
 15 ctgttctgta ctttgatgac agctccaatg tcattttgaa aaaatataga aatatggtag 2040
 tacgctcatg tggctgccac taatattaaa taatattgat aataacaaaa agatctgtat 2100
 taaggtttat ggctgcaata aaaagcatac tttcagacaa acagaaaaaa aaa 2153
 20

<210> 6

<211> 454

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 6

30

Met His Leu Thr Val Phe Leu Leu Lys Gly Ile Val Gly Phe Leu Trp
1 5 10 15

35

Ser Cys Trp Val Leu Val Gly Tyr Ala Lys Gly Gly Leu Gly Asp Asn
20 25 30

40

His Val His Ser Ser Phe Ile Tyr Arg Arg Leu Arg Asn His Glu Arg
35 40 45

Arg Glu Ile Gln Arg Glu Ile Leu Ser Ile Leu Gly Leu Pro His Arg
50 55 60

45

Pro Arg Pro Phe Ser Pro Gly Lys Gln Ala Ser Ser Ala Pro Leu Phe
65 70 75 80
Met Leu Asp Leu Tyr Asn Ala Met Thr Asn Glu Glu Asn Pro Glu Glu
85 90 95

50

Ser Glu Tyr Ser Val Arg Ala Ser Leu Ala Glu Glu Thr Arg Gly Ala
100 105 110

55

Arg Lys Gly Tyr Pro Ala Ser Pro Asn Gly Tyr Pro Arg Arg Ile Gln
115 120 125

Leu Ser Arg Thr Thr Pro Leu Thr Thr Gln Ser Pro Pro Leu Ala Ser
130 135 140

60

Leu His Asp Thr Asn Phe Leu Asn Asp Ala Asp Met Val Met Ser Phe
145 150 155 160

65

ES 2 278 079 T3

Val Asn Leu Val Glu Arg Asp Lys Asp Phe Ser His Gln Arg Arg His
 165 170 175
 Tyr Lys Glu Phe Arg Phe Asp Leu Thr Gln Ile Pro His Gly Glu Ala
 180 185 190
 Val Thr Ala Ala Glu Phe Arg Ile Tyr Lys Asp Arg Ser Asn Asn Arg
 195 200 205
 Phe Glu Asn Glu Thr Ile Lys Ile Ser Ile Tyr Gln Ile Ile Lys Glu
 210 215 220
 Tyr Thr Asn Arg Asp Ala Asp Leu Phe Leu Leu Asp Thr Arg Lys Ala
 225 230 235 240
 Gln Ala Leu Asp Val Gly Trp Leu Val Phe Asp Ile Thr Val Thr Ser
 245 250 255
 Asn His Trp Val Ile Asn Pro Gln Asn Asn Leu Gly Leu Gln Leu Cys
 260 265 270
 Ala Glu Thr Gly Asp Gly Arg Ser Ile Asn Val Lys Ser Ala Gly Leu
 275 280 285
 Val Gly Arg Gln Gly Pro Gln Ser Lys Gln Pro Phe Met Val Ala Phe
 290 295 300
 Phe Lys Ala Ser Glu Val Leu Leu Arg Ser Val Arg Ala Ala Asn Lys
 305 310 315 320
 Arg Lys Asn Gln Asn Arg Asn Lys Ser Ser Ser His Gln Asp Ser Ser
 325 330 335
 Arg Met Ser Ser Val Gly Asp Tyr Asn Thr Ser Glu Gln Lys Gln Ala
 340 345 350
 Cys Lys Lys His Glu Leu Tyr Val Ser Phe Arg Asp Leu Gly Trp Gln
 355 360 365
 Asp Trp Ile Ile Ala Pro Glu Gly Tyr Ala Ala Phe Tyr Cys Asp Gly
 370 375 380
 Glu Cys Ser Phe Pro Leu Asn Ala His Met Asn Ala Thr Asn His Ala
 385 390 395 400
 Ile Val Gln Thr Leu Val His Leu Met Phe Pro Asp His Val Pro Lys
 405 410 415
 Pro Cys Cys Ala Pro Thr Lys Leu Asn Ala Ile Ser Val Leu Tyr Phe
 420 425 430
 Asp Asp Ser Ser Asn Val Ile Leu Lys Lys Tyr Arg Asn Met Val Val
 435 440 445
 Arg Ser Cys Gly Cys His
 450

65 <210> 7
 <211> 1878
 <212> ADN

ES 2 278 079 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 7

5	gggcgcagcg gggcccgctct gcagcaagtg accgacggcc gggacggccg cctgccccct	60
	ctgccacctg gggcggtgctg ggcccggagc cgggagcccc ggtagcgctg agagccggcg	120
10	cgatgcacgt gcgctcactg cgagctgcgg cgccgcacag cttcgtggcg ctctgggcac	180
	ccctgttcct gctgcgtctc gccctggcgg acttcagcct ggacaacgag gtgcactcga	240
	gcttcatcca ccggcgcctc cgcagccagg agcggcggga gatgcagcgc gagatcctct	300
15	ccatttttggg cttgccccac cgcccgcgcc cgcacctcca gggcaagcac aactcggcac	360
	ccatgttcat gctggacctg tacaacgcc a tggcggtgga ggaggggcg gggcccgcg	420
	gccagggctt ctctacccc tacaaggcgg tcttcagtac ccaggggccc cctctggcca	480
20	gcctgcaaga tagccatttc ctacccgacg ccgacatggt catgagcttc gtcaacctcg	540
	tggaaecatga caaggaattc ttccaccac gctaccacca tcgagagttc cggtttgatc	600
	tttccaagat ccagaagggg gaagctgtca cggcagccga attccggatc tacaaggact	660
25	acatccggga acgcttcgac aatgagacgt tccggatcag cgtttatcag gtgctccagg	720
	agcacttggg cagggaatcg gatctcttcc tgctcgacag ccgtaccctc tgggctcgg	780
	aggagggctg gctggtgttt gacatcacag ccaccagcaa ccactgggtg gtcaatccgc	840
30	ggcacaacct gggcctgcag ctctcggtgg agacgtgga tgggcagagc atcaaccca	900
	agttggcggg cctgattggg cggcacgggc ccagaacaa gcagcccttc atggtggctt	960
	tcttcaaggc cacggaggtc cacttccgca gcatccggtc cacggggagc aaacagcgca	1020
35	gccagaaccg ctccaagacg cccaagaacc aggaagccct gcggatggcc aacgtggcag	1080
	agaacagcag cagcgaccag aggcaggcct gtaagaagca cgagctgtat gtcagcttcc	1140
	gagacctggg ctggcaggac tggatcatcg cgcctgaagg ctacgccgc tactactgtg	1200
40	agggggagtg tgccttccct ctgaactcct acatgaacgc caccaaccac gccatcgtgc	1260
	agacgctggt ccacttcac aaccggaaa cggtgcccaa gccctgctgt gcgcccacgc	1320
	agctcaatgc catctccgtc ctctacttcg atgacagctc caacgtcatc ctgaagaaat	1380
45	acagaaacat ggtgggccgg gcctgtggct gccactagct cctccgagaa ttcagaccct	1440
	ttggggccaa gtttttctgg atcctccatt gctcgcttg gccaggaacc agcagaccaa	1500
	ctgccttttg tgagaccttc ccctccctat ccccaacttt aaaggtgtga gagtattagg	1560
50	aaacatgagc agcatatggc ttttgatcag tttttcagtg gcagcatcca atgaacaaga	1620
	tcctacaagc tgtgcaggca aaacctagca ggaaaaaaaa acaacgcata aagaaaaatg	1680
	gccggggccag gtcattggct gggaagtctc agccatgcac ggactcgttt ccagaggtaa	1740
55	ttatgagcgc ctaccagcca ggccaccag ccgtgggagg aagggggcgt ggcaaggggt	1800
	gggcacattg gtgtctgtgc gaaaggaaaa ttgaccggga agttcctgta ataaatgtca	1860
	caataaaacg aatgaatg	1878

<210> 8

 $\langle 211 \rangle$ 431

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 8

5	Met	His	Val	Arg	Ser	Leu	Arg	Ala	Ala	Ala	Pro	His	Ser	Phe	Val	Ala	1	5	10	15
	Leu	Trp	Ala	Pro	Leu	Phe	Leu	Leu	Arg	Ser	Ala	Leu	Ala	Asp	Phe	Ser	20	25	30	
10	Leu	Asp	Asn	Glu	Val	His	Ser	Ser	Phe	Ile	His	Arg	Arg	Leu	Arg	Ser	35	40	45	
15	Gln	Glu	Arg	Arg	Glu	Met	Gln	Arg	Glu	Ile	Leu	Ser	Ile	Leu	Gly	Leu	50	55	60	
20	Pro	His	Arg	Pro	Arg	Pro	His	Leu	Gln	Gly	Lys	His	Asn	Ser	Ala	Pro	65	70	75	80
	Met	Phe	Met	Leu	Asp	Leu	Tyr	Asn	Ala	Met	Ala	Val	Glu	Glu	Gly	Gly	85	90	95	
25	Gly	Pro	Gly	Gly	Gln	Gly	Phe	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Lys	Ala	Val	Phe	Ser	100	105	110	
30	Thr	Gln	Gly	Pro	Pro	Leu	Ala	Ser	Leu	Gln	Asp	Ser	His	Phe	Leu	Thr	115	120	125	
	Asp	Ala	Asp	Met	Val	Met	Ser	Phe	Val	Asn	Leu	Val	Glu	His	Asp	Lys	130	135	140	
35	Glu	Phe	Phe	His	Pro	Arg	Tyr	His	His	Arg	Glu	Phe	Arg	Phe	Asp	Leu	145	150	155	160
	Ser	Lys	Ile	Pro	Glu	Gly	Glu	Ala	Val	Thr	Ala	Ala	Glu	Phe	Arg	Ile	165	170	175	
40	Tyr	Lys	Asp	Tyr	Ile	Arg	Glu	Arg	Phe	Asp	Asn	Glu	Thr	Phe	Arg	Ile	180	185	190	
45	Ser	Val	Tyr	Gln	Val	Leu	Gln	Glu	His	Leu	Gly	Arg	Glu	Ser	Asp	Leu	195	200	205	
50	Phe	Leu	Leu	Asp	Ser	Arg	Thr	Leu	Trp	Ala	Ser	Glu	Glu	Gly	Trp	Leu	210	215	220	

ES 2 278 079 T3

Val Phe Asp Ile Thr Ala Thr Ser Asn His Trp Val Val Asn Pro Arg
 225 230 235 240
 5 His Asn Leu Gly Leu Gln Leu Ser Val Glu Thr Leu Asp Gly Gln Ser
 245 250 255
 10 Ile Asn Pro Lys Leu Ala Gly Leu Ile Gly Arg His Gly Pro Gln Asn
 260 265 270
 15 Lys Gln Pro Phe Met Val Ala Phe Phe Lys Ala Thr Glu Val His Phe
 275 280 285
 20 Arg Ser Ile Arg Ser Thr Gly Ser Lys Gln Arg Ser Gln Asn Arg Ser
 290 295 300
 25 Lys Thr Pro Lys Asn Gln Glu Ala Leu Arg Met Ala Asn Val Ala Glu
 305 310 315 320
 30 Asn Ser Ser Ser Asp Gln Arg Gln Ala Cys Lys Lys His Glu Leu Tyr
 325 330 335
 35 Val Ser Phe Arg Asp Leu Gly Trp Gln Asp Trp Ile Ile Ala Pro Glu
 340 345 350
 40 Gly Tyr Ala Ala Tyr Tyr Cys Glu Gly Glu Cys Ala Phe Pro Leu Asn
 355 360 365
 45 Ser Tyr Met Asn Ala Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His
 370 375 380
 50 Phe Ile Asn Pro Glu Thr Val Pro Lys Pro Cys Cys Ala Pro Thr Gln
 385 390 395 400
 55 Leu Asn Ala Ile Ser Val Leu Tyr Phe Asp Asp Ser Ser Asn Val Ile
 405 410 415
 60 Leu Lys Lys Tyr Arg Asn Met Val Val Arg Ala Cys Gly Cys His
 420 425 430

<210> 9

<211> 22

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 9

actgcggtct cctaaagtc ga

<210> 10

<211> 21

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 10

gctgacctga gtgcctgcga t

22

21

ES 2 278 079 T3

	<210> 11	
	<211> 26	
	<212> ADN	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 11	
10	gaatgctgat ggtcgttttt attatg	26
	<210> 12	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 12	
20	agactgaagc cggtaaagat	20
	<210> 13	
25	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> SEC ID n° 13	
	aagaggacaa gaaggactaa aaatat	26
	<210> 14	
35	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> SEC ID n° 14	
	gtagagatcc agcataaaga gaggt	25
45	<210> 15	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 15	
55	agcccggtga gcgcgtagag	20
	<210> 16	
	<211> 21	
60	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 16	
65	gcgccggtgg atgaagctcg a	21

ES 2 278 079 T3

	<210> 17	
	<211> 24	
	<212> ADN	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 17	
10	taaaggtgac agtacacagg aaca	24
	<210> 18	
	<211> 23	
15	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 18	
20	tctatgatgg caaagcaatg tcc	23
	<210> 19	
25	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> SEC ID n° 19	
	tacaagcctg ccataagtga agaagc	26
35	<210> 20	
	<211> 25	
	<212> ADN	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 20	
45	atcatcgtga aacaatatcc gtctg	25
	<210> 21	
	<211> 26	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 21	
55	tctctctatc agccatttgt ccttc	26
	<210> 22	
	<211> 22	
60	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 22	
65	agttactaca cattcttcat ag	22

ES 2 278 079 T3

	<210> 23	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 23	
10	ctctgctcac tctgcacctg	20
	<210> 24	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 24	
20	ccggtcacca tcaaaatagc	20
	<210> 25	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> SEC ID n° 25	
	atcaaccgct tctgttacgg	20
35	<210> 26	
	<211> 20	
	<212> ADN	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 26	
45	atgcaacgac actggttcac	20
	<210> 27	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 27	
55	tgccacctga gaaaggctac	20
	<210> 28	
60	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> SEC ID n° 28	
	acagacaggc tcatccgact	20

ES 2 278 079 T3

	<210> 29	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 29	
10	cactacgacc caggcttcat	20
	<210> 30	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 30	
20	ctccgcagct tcttgcttag	20
	<210> 31	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> SEC ID n° 31	
	atccttcttc atctggctgc	20
35	<210> 32	
	<211> 20	
	<212> ADN	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 32	
45	aattggtgtc ctgaggatcg	20
	<210> 33	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 33	
55	atagtgagecc cttcccacct	20
	<210> 34	
60	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> SEC ID n° 34	
	aatgaacaga cccgcatttc	20

ES 2 278 079 T3

	<210> 35	
	<211> 21	
	<212> ADN	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 35	
10	gatcgccact ccagctacat c	21
	<210> 36	
	<211> 16	
15	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 36	
20	gggcacggca atgacc	16
	<210> 37	
25	<211> 2932	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 37

	gctccgcgcc gagggctgga ggatgcgttc cctgggggtcc ggacttatga aaatatgcat	60
5	cagtttaata ctgtcttgga attcatgaga tgggaagcata ggtcaaagct gtttgagaa	120
	aatcagaagt acagttttat ctagccacat cttggaggag tcgtaagaaa gcagtgggag	180
	ttgaagtcac tgtcaagtgc ttgcgactct ttacaagaaa atctcactga atgatatgca	240
10	tttaaattgg tgaagtagca agaccaatta ttaaagggtga cagtacacag gaaacattac	300
	aattgaacaa tgactcagct atacatttac atcagattat tgggagccta tttgttcac	360
15	atttctcgtg ttcaaggaca gaatctggat agtatgcttc atggcactgg gatgaaatca	420
	gactccgacc agaaaaagtc agaaaatgga gtaaccttag caccagagga taccttgcc	480
	tttttaaagt gctattgctc agggcactgt ccagatgatg ctattaataa cacatgcata	540
20	actaatggac attgctttgc catcatagaa gaagatgacc agggagaaac cacattagct	600
	tcagggtgta tgaaatatga aggatctgat tttcagtga aagattctcc aaaagcccag	660
	ctacgccgga caatagaatg ttgtcggacc aatttatgta accagtattt gcaaccaca	720
25	ctgccccctg ttgtcatagg tccgtttttt gatggcagca ttcgatggct ggttttgctc	780
	atttctatgg ctgtctgcat aattgctatg atcatcttct ccagctgctt ttgttcaaaa	840
	cattattgca agagcatctc aagcagacgt cgttacaatc gtgatttgga acaggatgaa	900
30	gcattttatc cagtgggaga atcactaaaa gaccttattg accagtcaca aagttctgg	960
	agtgggtctg gactaccttt attgggtcag cgaactattg ccaaacagat tcagatggc	1020
	cggcaggtg gtaaaggccg atatggagaa gtatggatgg gcaaattggc tggcgaaaaa	1080
35	gtggcgggta aagtattctt taccactgaa gaagccagct ggtttcgaga aacagaaatc	1140
	taccaaaactg tgctaattgc ccatgaaaac atacttgggt tcatagcggc agacattaaa	1200
	ggtacagggt cctggactca gctctatttg attactgatt accatgaaaa tggatctctc	1260
40	tatgacttcc tgaaatgtgc tacactggac accagagccc tgcttaaatt ggcttattca	1320
	gctgcctgtg gtctgtgcca cctgcacaca gaaatttatg gcacccaagg aaagcccgca	1380
	attgctcacc gagacctaaa gagcaaaaac atcctcatca agaaaaatgg gagttgctgc	1440
45	attgctgacc tgggccttgc tgttaaattc aacagtgaca caaatgaagt tgatgtgccc	1500
	ttgaatacca ggggtggcac caaacgctac atggctcccg aagtgtctgga cgaaagcctg	1560
	aacaaaaacc acttccagcc ctacatcatg gctgacatct acagcttcgg cctaattcatt	1620
50	tgggagatgg ctgcgtgttg tatcacagga gggatcgtgg aagaatacca attgccatat	1680
	tacaacatgg taccgagtga tccgtcatag gaagatatgc gtgaggttgt gtgtgtcaaa	1740
	cgtttgcggc caattgtgtc taatcgggtg aacagtgatg aatgtctacg agcagttttg	1800
55	aagctaattg cagaatgctg ggcccacaa ccagcctcca gactcacagc attgagaatt	1860
	aagaagacgc ttgccaagat ggttgaatcc caagatgtaa aaatctgatg gttaaaccat	1920
	cggaggagaa actctagact gcaagaactg tttttaccca tggcatgggt ggaattagag	1980
60	tggaataagg atgttaactt ggttctcaga ctctttcttc actacgtgtt cacaggctgc	2040
	taatattaaa cctttcagta ctcttattag gatacaagct gggaacttct aaacacttca	2100
	ttctttatat atggacagct ttatttttaa tgtgggtttt gatgcctttt ttttaagtggg	2160

65

ES 2 278 079 T3

```

tttttatgaa ctgcatcaag acttcaatcc tgattagtgt ctccagtcaa gctctgggta 2220
ctgaattgcc tgttcataaa acggtgcttt ctgtgaaagc cttaagaaga taaatgagcg 2280
cagcagagat ggagaaatag actttgcctt ttacctgaga cattcagttc gtttgtattc 2340
tacctttgta aaacagccta tagatgatga tgtgtttggg atactgctta ttttatgata 2400
gtttgtcctg tgtccttagt gatgtgtgtg tgtctccatg cacatgcaag ccgggattcc 2460
tctgctgcca tttgaattag aagaaaataa tttatatgca tgcacaggaa gatattggtg 2520
gccggtgggt ttgtgcttta aaaatgcaat atctgaccaa gattcgccaa tctcatacaa 2580
gccatttact ttgcaagtga gatagcttcc ccaccagctt tattttttta catgaaagct 2640
gatgccaagg ccaaaagaag tttaaagcat ctgtaaattt ggactgtttt ccttcaacca 2700
ccattttttt tgtggttatt atttttgtca cggaagcat cctctccaaa gttggagctt 2760
ctattgccat gaaccatgct tacaagaaa gcacttctta ttgaagtga ttcctgcatt 2820
tgatagcaat gtaagtgcct ataaccatgt tctatattct ttattctcag taacttttaa 2880
aagggaagtt atttatattt tgtgtataat gtgctttatt tgcaaatcac cc 2932

```

<210> 38

<211> 532

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 38

```

Met Thr Gln Leu Tyr Ile Tyr Ile Arg Leu Leu Gly Ala Tyr Leu Phe
1      5      10      15
Ile Ile Ser Arg Val Gln Gly Gln Asn Leu Asp Ser Met Leu His Gly
20     25     30

Thr Gly Met Lys Ser Asp Ser Asp Gln Lys Lys Ser Glu Asn Gly Val
35     40     45

Thr Leu Ala Pro Glu Asp Thr Leu Pro Phe Leu Lys Cys Tyr Cys Ser
50     55     60

Gly His Cys Pro Asp Asp Ala Ile Asn Asn Thr Cys Ile Thr Asn Gly
65     70     75     80

His Cys Phe Ala Ile Ile Glu Glu Asp Asp Gln Gly Glu Thr Thr Leu
85     90     95

Ala Ser Gly Cys Met Lys Tyr Glu Gly Ser Asp Phe Gln Cys Lys Asp
100    105    110

Ser Pro Lys Ala Gln Leu Arg Arg Thr Ile Glu Cys Cys Arg Thr Asn
115    120    125

Leu Cys Asn Gln Tyr Leu Gln Pro Thr Leu Pro Pro Val Val Ile Gly
130    135    140

```

ES 2 278 079 T3

	Pro Phe Phe Asp Gly Ser Ile Arg Trp Leu Val Leu Leu Ile Ser Met	
	145	150 155 160
5	Ala Val Cys Ile Ile Ala Met Ile Ile Phe Ser Ser Cys Phe Cys Tyr	
		165 170 175
10	Lys His Tyr Cys Lys Ser Ile Ser Ser Arg Arg Arg Tyr Asn Arg Asp	
		180 185 190
	Leu Glu Gln Asp Glu Ala Phe Ile Pro Val Gly Glu Ser Leu Lys Asp	
		195 200 205
15	Leu Ile Asp Gln Ser Gln Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu Pro Leu	
		210 215 220
20	Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Lys Gln Ile Gln Met Val Arg Gln Val	
		225 230 235 240
	Gly Lys Gly Arg Tyr Gly Glu Val Trp Met Gly Lys Trp Arg Gly Glu	
		245 250 255
25	Lys Val Ala Val Lys Val Phe Phe Thr Thr Glu Glu Ala Ser Trp Phe	
		260 265 270
30	Arg Glu Thr Glu Ile Tyr Gln Thr Val Leu Met Arg His Glu Asn Ile	
		275 280 285
	Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Ile Lys Gly Thr Gly Ser Trp Thr Gln	
		290 295 300
35	Leu Tyr Leu Ile Thr Asp Tyr His Glu Asn Gly Ser Leu Tyr Asp Phe	
		305 310 315 320
40	Leu Lys Cys Ala Thr Leu Asp Thr Arg Ala Leu Leu Lys Leu Ala Tyr	
		325 330 335
	Ser Ala Ala Cys Gly Leu Cys His Leu His Thr Glu Ile Tyr Gly Thr	
		340 345 350
45	Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Lys Asn Ile	
		355 360 365
	Leu Ile Lys Lys Asn Gly Ser Cys Cys Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala	
		370 375 380
50	Val Lys Phe Asn Ser Asp Thr Asn Glu Val Asp Val Pro Leu Asn Thr	
		385 390 395 400

ES 2 278 079 T3

Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Asp Glu Ser
 405 410 415
 5 Leu Asn Lys Asn His Phe Gln Pro Tyr Ile Met Ala Asp Ile Tyr Ser
 420 425 430
 10 Phe Gly Leu Ile Ile Trp Glu Met Ala Arg Arg Cys Ile Thr Gly Gly
 435 440 445
 Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asn Met Val Pro Ser Asp
 450 455 460
 15 Pro Ser Tyr Glu Asp Met Arg Glu Val Val Cys Val Lys Arg Leu Arg
 465 470 475 480
 20 Pro Ile Val Ser Asn Arg Trp Asn Ser Asp Glu Cys Leu Arg Ala Val
 485 490 495
 Leu Lys Leu Met Ser Glu Cys Trp Ala His Asn Pro Ala Ser Arg Leu
 500 505 510
 25 Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ala Lys Met Val Glu Ser Gln
 515 520 525
 30 Asp Val Lys Ile
 530

<210> 39
 35 <211> 2032
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> SEC ID n° 39

cgcggggcgc ggagtcggcg gggcctcgcg ggacgcgggc agtgcggaga ccgcggcgct 60
 45 gaggacgcgg gagccgggag cgcacgcgcg ggggtggagtt cagcctactc tttcttagat 120
 gtgaaaggaa aggaagatca tttcatgcct tgttgataaa ggttcagact tctgctgatt 180
 cataaccatt tggctctgag ctatgacaag agaggaaaca aaaagttaaa cttacaagcc 240
 50 tgccataagt gagaagcaaa cttccttgat aacatgcttt tgcgaagtgc aggaaaatta 300
 aatgtgggca ccaagaaaga ggatggtgag agtacagccc ccaccccccg tccaaaggtc 360
 55 ttgcgttgta aatgccacca ccattgtcca gaagactcag tcaacaatat ttgcagcaca 420
 gacggatatt gtttcacgat gatagaagag gatgactctg gggtgcctgt ggtcacttct 480
 gggtgcctag gactagaagg ctcagatddd cagtgtcggg aactcccat tcctcatcaa 540
 60 agaagatcaa ttgaatgctg cacagaaagg aacgaatgta ataaagacct acaccctaca 600
 65

ES 2 278 079 T3

ctgcctccat tgaaaaacag agattttgtt gatggaccta tacaccacag ggctttactt 660
 atatctgtga ctgtctgtag tttgctcttg gtccttatca tattattttg ttacttccgg 720
 5 tataaaagac aagaaaccag acctcgatac agcattgggt tagaacagga tgaaacttac 780
 attcctcctg gagaatccct gagagactta attgagcagt ctgagagctc aggaagtgga 840
 tcaggcctcc ctctgctggt ccaaaggact atagctaagc agattcagat ggtgaaacag 900
 10 attggaagag gtcgctatgg ggaagtttgg atgggaaagt ggcgtggcga aaaggtagct 960
 gtgaaagtgt tcttcaccac agaggaagcc agctggttca gagagacaga aatatatcag 1020
 acagtgttga tgaggcatga aaacattttg ggtttcattg ctgcagatat caaagggaca 1080
 15 gggtcctgga ccaggttga cctaatacaca gactatcatg aaaatgggtc cctttatgat 1140
 tatctgaagt ccaccaccct agacgctaaa tcaatgctga agttagccta ctctctctgc 1200
 agtggcttat gtcatttaca cacagaaatc tttagtactc aaggcaaacc agcaattgcc 1260
 20 catcgagatc tgaaaagtaa aaacattctg gtgaagaaaa atggaacttg ctgtattgct 1320
 gacctgggcc tggctgttaa atttattagt gatacaaatg aagttgacat accacctaac 1380
 actcgagttg gcaccaaacc ctatatgcct ccagaagtgt tggacgagag cttgaacaga 1440
 25 aatcacttcc agtcttacat catggctgac atgtatagtt ttggcctcat cctttgggag 1500
 gttgctagga gatgtgtatc aggaggtata gtggaagaat accagcttcc ttatcatgac 1560
 ctagtgccca gtgacccctc ttatgaggac atgagggaga ttgtgtgcat caagaagtta 1620
 30 cgccctcat tcccaaaccg gtggagcagt gatgagtgtc taaggcagat gggaaaactc 1680
 atgacagaat gctgggctca caatcctgca tcaaggctga cagccctgcg ggtaagaaa 1740
 acacttgcca aaatgtcaga gtcccaggac attaaactct gataggagag gaaaagtaag 1800
 35 catctctgca gaaagccaac aggtactctt ctgtttgtgg gcagagcaaa agacatcaaa 1860
 taagcatcca cagtacaagc cttgaacatc gtcctgcttc ccagtgggtt cagacctcac 1920
 ctttcagggg gcgacctggg caaagacaga gaagctccca gaaggagaga ttgatccgtg 1980
 40 tctgtttgta ggcggagaaa ccgttgggta acttgttcaa gatatgatgc at 2032

<210> 40

45 <211> 502

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

50 <400> SEC ID n° 40

Met Leu Leu Arg Ser Ala Gly Lys Leu Asn Val Gly Thr Lys Lys Glu
 1 5 10 15

55 Asp Gly Glu Ser Thr Ala Pro Thr Pro Arg Pro Lys Val Leu Arg Cys
 20 25 30

60 Lys Cys His His His Cys Pro Glu Asp Ser Val Asn Asn Ile Cys Ser
 35 40 45

65

ES 2 278 079 T3

Thr Asp Gly Tyr Cys Phe Thr Met Ile Glu Glu Asp Asp Ser Gly Leu
 50 55 60
 5
 Pro Val Val Thr Ser Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gly Ser Asp Phe Gln
 65 70 75 80
 10
 Cys Arg Asp Thr Pro Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile Glu Cys Cys
 85 90 95
 Thr Glu Arg Asn Glu Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr Leu Pro Pro
 100 105 110
 15
 Leu Lys Asn Arg Asp Phe Val Asp Gly Pro Ile His His Arg Ala Leu
 115 120 125
 20
 Leu Ile Ser Val Thr Val Cys Ser Leu Leu Leu Val Leu Ile Ile Leu
 130 135 140
 Phe Cys Tyr Phe Arg Tyr Lys Arg Gln Glu Thr Arg Pro Arg Tyr Ser
 145 150 155 160
 25
 Ile Gly Leu Glu Gln Asp Glu Thr Tyr Ile Pro Pro Gly Glu Ser Leu
 165 170 175
 30
 Arg Asp Leu Ile Glu Gln Ser Gln Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu
 180 185 190
 Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Lys Gln Ile Gln Met Val Lys
 195 200 205
 35
 Gln Ile Gly Lys Gly Arg Tyr Gly Glu Val Trp Met Gly Lys Trp Arg
 210 215 220
 40
 Gly Glu Lys Val Ala Val Lys Val Phe Phe Thr Thr Glu Glu Ala Ser
 225 230 235 240
 Trp Phe Arg Glu Thr Glu Ile Tyr Gln Thr Val Leu Met Arg His Glu
 245 250 255
 45
 Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Ile Lys Gly Thr Gly Ser Trp
 260 265 270
 Thr Gln Leu Tyr Leu Ile Thr Asp Tyr His Glu Asn Gly Ser Leu Tyr
 275 280 285
 50
 Asp Tyr Leu Lys Ser Thr Thr Leu Asp Ala Lys Ser Met Leu Lys Leu
 290 295 300
 55
 Ala Tyr Ser Ser Val Ser Gly Leu Cys His Leu His Thr Glu Ile Phe
 305 310 315 320
 60
 65

ES 2 278 079 T3

Ser Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Lys
325 330 335

5 Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Thr Cys Cys Ile Ala Asp Leu Gly
340 345 350

Leu Ala Val Lys Phe Ile Ser Asp Thr Asn Glu Val Asp Ile Pro Pro
355 360 365

10 Asn Thr Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Pro Pro Glu Val Leu Asp
370 375 380

15 Glu Ser Leu Asn Arg Asn His Phe Gln Ser Tyr Ile Met Ala Asp Met
385 390 395 400

Tyr Ser Phe Gly Leu Ile Leu Trp Glu Val Ala Arg Arg Cys Val Ser
405 410 415

20 Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr His Asp Leu Val Pro
420 425 430

25 Ser Asp Pro Ser Tyr Glu Asp Met Arg Glu Ile Val Cys Ile Lys Lys
435 440 445

Leu Arg Pro Ser Phe Pro Asn Arg Trp Ser Ser Asp Glu Cys Leu Arg
450 455 460

30 Gln Met Gly Lys Leu Met Thr Glu Cys Trp Ala His Asn Pro Ala Ser
465 470 475 480

35 Arg Leu Thr Ala Leu Arg Val Lys Lys Thr Leu Ala Lys Met Ser Glu
485 490 495

Ser Gln Asp Ile Lys Leu
500

40

<210> 41

<211> 3611

45 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 41

50

cgcccccgga ccccggaatcg aatccccgcc ctccgcaccc tggatatggt ttctcccaga	60
cctggatatt tttttgatat cgtgaaacta cgaggggaaat aatttggggg atttcttctt	120
55 ggctccctgc ttccccaca gacatgcctt ccgtttggag ggccgcggca ccccgctccga	180
ggcgaaggaa cccccccagc cgcgagggag agaaatgaag ggaatttctg cagcggcatg	240
aaagctctgc agctaggtcc tctcatcagc catttgctct ttcaaactgt attgtgatac	300
60 gggcaggatc agtccacggg agagaagacg agcctccccg ctgtttctcc gccggtctac	360
ttcccatatt tcttttcttt gccctcctga ttcttggctg gcccagggat gacttctctg	420
ctgcagcggc cctggcgggt gccctggcta ccatggacca tctgtctggt cagcactgcg	480

65

ES 2 278 079 T3

gctgcttcgc agaatcaaga acggctatgt gcggttaaag atccgtatca gcaagacctt 540
 gggataggtg agagtagaat ctctcatgaa aatgggacaa tattatgctc gaaaggtagc 600
 5 acctgctatg gcctttggga gaaatcaaaa ggggacataa atcttgtaaa acaaggatgt 660
 tgggtctcaca ttggagatcc ccaagagtgt cactatgaag aatgtgtagt aactaccact 720
 10 cctccctcaa ttcagaatgg aacataccgt ttctgctgtt gtagcacaga tttatgtaat 780
 gtcaacttta ctgagaattt tccacctcct gacacaacac cactcagtcc acctcattca 840
 ttttaaccgag atgagacaat aatcattgct ttggcatcag tctctgtatt agctgttttg 900
 15 atagttgcct tatgcttttg atacagaatg ttgacaggag accgtaaaca aggtcttcac 960
 agtatgaaca tgatggaggc agcagcatcc gaaccctctc ttgatctaga taatctgaaa 1020
 20 ctgttgaggc tgattggccg aggtcgatat ggagcagtat ataaaggctc cttggatgag 1080
 cgtccagttg ctgtaaaagt gttttccttt gcaaaccgtc agaattttat caacgaaaag 1140
 aacatttaca gagtgccttt gatggaacat gacaacattg cccgctttat agttggagat 1200
 25 gagagagtca ctgcagatgg acgcagtgaa tatttgcttg tgatggagta ctatcccaat 1260
 ggatctttat gcaagtattt aagtctccac acaagtgact gggtaagctc ttgccgtctt 1320
 gctcattctg ttactagagg actggcttat cttcacacag aattaccacg aggagatcat 1380
 30 tataaacctg caatttccca tcgagattta aacagcagaa atgtcctagt gaaaaatgat 1440
 ggaacctgtg ttattagtga ctttgactg tccatgaggc tgactggaaa tagactggtg 1500
 35 cgcccagggg aggaagataa tgcagccata agcgagggtg gcactatcag atatatggca 1560
 ccagaagtgc tagaaggagc tgtgaacttg agggactgtg aatcagcttt gaaacaagta 1620
 gacatgtatg ctcttgact aatctattgg gagatattta tgagatgtac agacctcttc 1680
 40 ccaggggaat ccgtaccaga gtaccagatg gcttttcaga cagagggttg aaaccatccc 1740
 acttttgagg atatgcaggt tctcgtgtct agggaaaaac agagacccaa gttcccagaa 1800
 45 gcctggaaag aaaatagcct ggcagtgagg tcactcaagg agacaatcga agactgtttg 1860
 gaccaggatg cagaggctcg gcttactgca cagtgtgctg aggaaaggat ggctgaactt 1920
 50 atgatgattt gggaaagaaa caaatctgtg agcccaacag tcaatccaat gtctactgct 1980
 atgcagaatg aacgcaacct gtcacataat aggcgtgtgc caaaaattgg tccttatcca 2040
 gattattctt cctcctcata cattgaagac tctatccatc atactgacag catcgtgaag 2100
 55 aatatttcct ctgagcattc tatgtccagc acacctttga ctatagggga aaaaaaccga 2160

60

65

ES 2 278 079 T3

aattcaatta actatgaacg acagcaagca caagctcgaa tccccagccc tgaaacaagt 2220
 gtcaccagcc tctccacca cacaacaacc acaaacacca caggactcac gccaaagtact 2280
 5 ggcattgacta ctatatctga gatgccatac ccagatgaaa caaatctgca taccacaaat 2340
 gttgcacagt caattggggc aaccctctgtc tgcttacagc tgacagaaga agacttgga 2400
 10 accaacaagc tagacccaaa agaagttgat aagaacctca aggaaagctc tgatgagaat 2460
 ctcatggagc actctcttaa acagttcagt ggcccagacc cactgagcag tactagttct 2520
 agcttgcttt acccactcat aaaacttgca gtagaagcaa ctggacagca ggacttcaca 2580
 15 cagactgcaa atggccaagc atgtttgatt cctgatgttc tgcctactca gatctatcct 2640
 ctccccaagc agcagaacct tcccaagaga cctactagtt tgcctttgaa caccaaaaat 2700
 20 tcaacaaaag agccccggtc aaaatttggtc agcaagcaca aatcaaactt gaaacaagtc 2760
 gaaactggag ttgccaagat gaatacaatc aatgcagcag aacctcatgt ggtgacagtc 2820
 accatgaatg gtgtggcagg tagaaaccac agtggttaact cccatgctgc cacaacccaa 2880
 25 tatgccaatg ggacagtact atctggccaa acaaccaaca tagtgacaca tagggcccaa 2940
 gaaatgttgc agaatcagtt tatttggtgag gacaccggc tgaatattaa ttccagtcct 3000
 30 gatgagcatg agcctttact gagacgagag caacaagctg gccatgatga aggtgttctg 3060
 gatcgtcttg tggacaggag ggaacggcca ctagaagggtg gccgaactaa ttccaataac 3120
 aacaacagca atccatgttc agaacaagat gttcttgac aggggtgttc aagcacagca 3180
 35 gcagatcctg ggccatcaaa gccagaaga gcacagaggc ctaattctct ggatctttca 3240
 gccacaaatg tcctggatgg cagcagtata cagatagggtg agtcaacaca agatggcaaa 3300
 40 tcaggatcag gtgaaaagat caagaaacgt gtgaaaactc cctattctct taagcgggtg 3360
 cgccccctca cctgggtcat ctccactgaa tcgctggact gtgaagtcaa caataatggc 3420
 agtaacaggg cagttcatc caaatccagc actgctgttt accttgca gaaggaggcact 3480
 45 gctacaacca tgggtgtctaa agatatagga atgaactgtc tgtgaaatgt ttccaagcct 3540
 atggagtgaa attatTTTTT gcattcattta aacatgcaga agatgtttta aaataaaaaa 3600
 50 aaaactgctt t 3611

<210> 42

<211> 1038

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 42

5 Met Thr Ser Ser Leu Gln Arg Pro Trp Arg Val Pro Trp Leu Pro Trp
1 5 10 15

Thr Ile Leu Leu Val Ser Thr Ala Ala Ala Ser Gln Asn Gln Glu Arg
20 25 30

10 Leu Cys Ala Phe Lys Asp Pro Tyr Gln Gln Asp Leu Gly Ile Gly Glu
35 40 45
Ser Arg Ile Ser His Glu Asn Gly Thr Ile Leu Cys Ser Lys Gly Ser
50 55 60

15 Thr Cys Tyr Gly Leu Trp Glu Lys Ser Lys Gly Asp Ile Asn Leu Val
65 70 75 80

20 Lys Gln Gly Cys Trp Ser His Ile Gly Asp Pro Gln Glu Cys His Tyr
85 90 95

Glu Glu Cys Val Val Thr Thr Thr Pro Pro Ser Ile Gln Asn Gly Thr
100 105 110

25 Tyr Arg Phe Cys Cys Cys Ser Thr Asp Leu Cys Asn Val Asn Phe Thr
115 120 125

30 Glu Asn Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro Leu Ser Pro Pro His Ser
130 135 140

Phe Asn Arg Asp Glu Thr Ile Ile Ile Ala Leu Ala Ser Val Ser Val
145 150 155 160

35 Leu Ala Val Leu Ile Val Ala Leu Cys Phe Gly Tyr Arg Met Leu Thr
165 170 175

Gly Asp Arg Lys Gln Gly Leu His Ser Met Asn Met Met Glu Ala Ala
180 185 190

40 Ala Ser Glu Pro Ser Leu Asp Leu Asp Asn Leu Lys Leu Leu Glu Leu
195 200 205

45 Ile Gly Arg Gly Arg Tyr Gly Ala Val Tyr Lys Gly Ser Leu Asp Glu
210 215 220

Arg Pro Val Ala Val Lys Val Phe Ser Phe Ala Asn Arg Gln Asn Phe
225 230 235 240

50 Ile Asn Glu Lys Asn Ile Tyr Arg Val Pro Leu Met Glu His Asp Asn
245 250 255

55 Ile Ala Arg Phe Ile Val Gly Asp Glu Arg Val Thr Ala Asp Gly Arg
260 265 270

Met Glu Tyr Leu Leu Val Met Glu Tyr Tyr Pro Asn Gly Ser Leu Cys
275 280 285

ES 2 278 079 T3

Lys Tyr Leu Ser Leu His Thr Ser Asp Trp Val Ser Ser Cys Arg Leu
 290 295 300
 5
 Ala His Ser Val Thr Arg Gly Leu Ala Tyr Leu His Thr Glu Leu Pro
 305 310 315 320
 Arg Gly Asp His Tyr Lys Pro Ala Ile Ser His Arg Asp Leu Asn Ser
 325 330 335
 10
 Arg Asn Val Leu Val Lys Asn Asp Gly Thr Cys Val Ile Ser Asp Phe
 340 345 350
 Gly Leu Ser Met Arg Leu Thr Gly Asn Arg Leu Val Arg Pro Gly Glu
 355 360 365
 15
 Glu Asp Asn Ala Ala Ile Ser Glu Val Gly Thr Ile Arg Tyr Met Ala
 370 375 380
 20
 Pro Glu Val Leu Glu Gly Ala Val Asn Leu Arg Asp Cys Glu Ser Ala
 385 390 395 400
 Leu Lys Gln Val Asp Met Tyr Ala Leu Gly Leu Ile Tyr Trp Glu Ile
 405 410 415
 25
 Phe Met Arg Cys Thr Asp Leu Phe Pro Gly Glu Ser Val Pro Glu Tyr
 420 425 430
 30
 Gln Met Ala Phe Gln Thr Glu Val Gly Asn His Pro Thr Phe Glu Asp
 435 440 445
 Met Gln Val Leu Val Ser Arg Glu Lys Gln Arg Pro Lys Phe Pro Glu
 450 455 460
 35
 Ala Trp Lys Glu Asn Ser Leu Ala Val Arg Ser Leu Lys Glu Thr Ile
 465 470 475 480
 40
 Glu Asp Cys Trp Asp Gln Asp Ala Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys
 485 490 495
 Ala Glu Glu Arg Met Ala Glu Leu Met Met Ile Trp Glu Arg Asn Lys
 500 505 510
 45
 Ser Val Ser Pro Thr Val Asn Pro Met Ser Thr Ala Met Gln Asn Glu
 515 520 525
 50
 Arg Asn Leu Ser His Asn Arg Arg Val Pro Lys Ile Gly Pro Tyr Pro
 530 535 540
 Asp Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Glu Asp Ser Ile His His Thr Asp
 545 550 555 560
 55
 Ser Ile Val Lys Asn Ile Ser Ser Glu His Ser Met Ser Ser Thr Pro
 565 570 575
 Leu Thr Ile Gly Glu Lys Asn Arg Asn Ser Ile Asn Tyr Glu Arg Gln
 580 585 590
 60
 Gln Ala Gln Ala Arg Ile Pro Ser Pro Glu Thr Ser Val Thr Ser Leu
 595 600 605
 65

ES 2 278 079 T3

Ser Thr Asn Thr Thr Thr Thr Asn Thr Thr Gly Leu Thr Pro Ser Thr
 610 615 620
 Gly Met Thr Thr Ile Ser Glu Met Pro Tyr Pro Asp Glu Thr Asn Leu
 625 630 635 640
 His Thr Thr Asn Val Ala Gln Ser Ile Gly Pro Thr Pro Val Cys Leu
 645 650 655
 Gln Leu Thr Glu Glu Asp Leu Glu Thr Asn Lys Leu Asp Pro Lys Glu
 660 665 670
 Val Asp Lys Asn Leu Lys Glu Ser Ser Asp Glu Asn Leu Met Glu His
 675 680 685
 Ser Leu Lys Gln Phe Ser Gly Pro Asp Pro Leu Ser Ser Thr Ser Ser
 690 695 700
 Ser Leu Leu Tyr Pro Leu Ile Lys Leu Ala Val Glu Ala Thr Gly Gln
 705 710 715 720
 Gln Asp Phe Thr Gln Thr Ala Asn Gly Gln Ala Cys Leu Ile Pro Asp
 725 730 735
 Val Leu Pro Thr Gln Ile Tyr Pro Leu Pro Lys Gln Gln Asn Leu Pro
 740 745 750
 Lys Arg Pro Thr Ser Leu Pro Leu Asn Thr Lys Asn Ser Thr Lys Glu
 755 760 765
 Pro Arg Leu Lys Phe Gly Ser Lys His Lys Ser Asn Leu Lys Gln Val
 770 775 780
 Glu Thr Gly Val Ala Lys Met Asn Thr Ile Asn Ala Ala Glu Pro His
 785 790 795 800
 Val Val Thr Val Thr Met Asn Gly Val Ala Gly Arg Asn His Ser Val
 805 810 815
 Asn Ser His Ala Ala Thr Thr Gln Tyr Ala Asn Gly Thr Val Leu Ser
 820 825 830
 Gly Gln Thr Thr Asn Ile Val Thr His Arg Ala Gln Glu Met Leu Gln
 835 840 845
 Asn Gln Phe Ile Gly Glu Asp Thr Arg Leu Asn Ile Asn Ser Ser Pro
 850 855 860
 Asp Glu His Glu Pro Leu Leu Arg Arg Glu Gln Gln Ala Gly His Asp
 865 870 875 880
 Glu Gly Val Leu Asp Arg Leu Val Asp Arg Arg Glu Arg Pro Leu Glu
 885 890 895

ES 2 278 079 T3

Gly Gly Arg Thr Asn Ser Asn Asn Asn Asn Ser Asn Pro Cys Ser Glu
 900 905 910
 5 Gln Asp Val Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Thr Ala Ala Asp Pro Gly
 915 920 925
 10 Pro Ser Lys Pro Arg Arg Ala Gln Arg Pro Asn Ser Leu Asp Leu Ser
 930 935 940
 15 Ala Thr Asn Val Leu Asp Gly Ser Ser Ile Gln Ile Gly Glu Ser Thr
 945 950 955 960
 20 Gln Asp Gly Lys Ser Gly Ser Gly Glu Lys Ile Lys Lys Arg Val Lys
 965 970 975
 25 Thr Pro Tyr Ser Leu Lys Arg Trp Arg Pro Ser Thr Trp Val Ile Ser
 980 985 990
 30 Thr Glu Ser Leu Asp Cys Glu Val Asn Asn Asn Gly Ser Asn Arg Ala
 995 1000 1005
 35 Val His Ser Lys Ser Ser Thr Ala Val Tyr Leu Ala Glu Gly Gly
 1010 1015 1020
 40 Thr Ala Thr Thr Met Val Ser Lys Asp Ile Gly Met Asn Cys Leu
 1025 1030 1035

<210> 43

<211> 3561

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 43

cccgggtcag cgcccccccg ccgcgcctcc tcccggccgc tcctcccgcc ccgccccggc 60
 45 cggcgccgac tctgcgcccg ccgcagcagc ccttcgcggc actgccccgg ccccgccccc 120
 ggccccggcc cctcccgcc gcaccgcccc cggccccggc ctccgcccct cgcactcccg 180
 cctccctccc tcgcgcctcc ccgcgcctcc cctccctccc tcctccccag ctgtcccggt 240
 50 cgcgtcatgc cgagcctccc ggccccgccc gcccgcctgc tgcctcctcg gctgctgctg 300
 ctcggtcccc ggccggcccg cggcgccggc ccgcagcccc cgtgctgccc catccgttct 360
 gagaaggagc cgtgccccgt tcggggagcg gcaggctgca ccttcggcgg gaaggctctat 420
 55 gccttgagcg agacgtggca cccggacctt ggggagccat tcgggggtgat gcgctgcgtg 480
 ctgtgcgcct gcgaggcgac agggaccttg agggccagag agatgaagta gcttgctctag 540
 ggtcacgcag ctccctcagt ggggtcgccc taccaggggc cctggcaggg tcagctgcaa 600
 60 gaacatcaaa ccagagtgcc caaccccgcc ctgtgggcag ccgcgccagc tgccgggaca 660
 ctgctgccag acctgcccc aggagcgag cagttcgag cggcagccga gcggcctgtc 720
 cttcgagtat ccgcgggacc cggagcatcg cagttatagc gaccgcgggg agccaggcgc 780

ES 2 278 079 T3

	tgaggagcgg gcccggtgtg acggccacac ggacttcgtg gcgctgctga cagggccgag	840
	gtcgcagggc gtggcacgag cccgagtcct gctgctgcgc tctagcctcc gcttctctat	900
5	ctcctacagg cggctggacc gccctaccag gatccgcttc tcagactcca atggcagtg	960
	cctgtttgag caccctgcag cccccaccca agatggcctg gtctgtgggg tgtggcgggc	1020
	agtgcctcgg ttgtctctgc ggctccttag ggcagaacag ctgcatgtgg cacttgtgac	1080
10	actcactcac ccttcagggg aggtctgggg gcctctcatc cggcaccggg ccctggctgc	1140
	agagaccttc agtgccatcc tgaactctaga aggcccccca cagcagggcg tagggggcat	1200
	cacctgtctc actctcagtg acacagagga ctccctgcat tttttgctgc tcttcggagg	1260
15	gctgctggaa cccaggagtg gggattctac accaggggca gctactgcga gaacttcagg	1320
	ccaatgtctc agcccaggaa ccaggctttg ctgaggtgct gcccacctg acagtccagg	1380
	agatggactg gctgggtgctg ggggagctgc agatggccct ggagtgggca ggcaggccag	1440
20	ggctgcgcat cagtggacac attgctgcca ggaagagctg cgacgtcctg caaagtgtcc	1500
	tttgtggggc tgatgccctg atcccagtc agacgggtgc tgccggctca gccagcctca	1560
	cgctgctagg aaatggctcc ctgatctatc aggtgcaagt ggtagggaca agcagtgagg	1620
25	tggtaggcat gacactggag accaagcctc agcggaggga tcagcgcact gtcctgtgcc	1680
	acatggctgg actccagcca ggaggacaca cggccgtggg tatctgccct gggctgggtg	1740
	cccgaqqqc tcatatqctc ctgcaqaatc agctcttctt gaacgtgggc accaaggact	1800
	tcccagacgg agagcttcgg gggcacgtgg ctgccctgcc ctactgtggg catagctccc	1860
30	gccatgacac gctgcccgtg cccctagcag gagccctggt gctaccccct gtgaagagcc	1920
	aagcagcagg gcacgcctgg ctttccttgg ataccactg tcacctgcac tatgaagtgc	1980
	tgctggctgg gcttgggtggc tcagaacaag gactgtcac tgcccacctc cttgggcctc	2040
35	ctggaacgcc agggcctcgg cggctgctga agggattcta tggtctcagag gccaggggtg	2100
	tggtgaagga cctggagccg gaactgctgc ggcacctggc aaaaggcatg gcctccctga	2160
	tgatcaccac caagggtagc cccagagggg agctccgagg gcaggtgcac atagccaacc	2220
40	aatgtgaggt tggcggactg cgcctggagg cggccggggc cgaggggggtg cgggcgctgg	2280
	gggctccgga tacagcctct gctgcgccgc ctgtgggtgc tggtctcccg gccctagcgc	2340
	ccgccaaaacc tgggtggctct gggcgggccc gagaccccaa cacatgcttc ttcgaggggc	2400
45	agcagcggcc ccacggggct cgctgggggc ccaactacga cccgctctgc tcaactctga	2460
	cctgccagag acgaacggtg atctgtgacc cgggtggtgtg cccaccgccc agctgccac	2520
50	acccggtgca ggctcccga cagtgtgtgc ctgtttgccc tgagaaacaa gatgtcagag	2580
	acttgccagg gctgccaaag agccgggacc caggagaggg ctgctatttt gatggtgacc	2640
	ggagctggcg ggcagcgggt acgcggtggc accccgttgt gcccccttt ggcttaatta	2700
55	agtgtgctgt ctgcacctgc aaggggggca ctggagaggt gactgtgag aaggtgcagt	2760
	gtccccggct ggctgtgcc cagcctgtgc gtgtcaaccc caccgactgc tgcaaacagt	2820
	gtccagtggg gtcggggggc cccccagc tgggggaccc catgcaggct gatgggcccc	2880

ES 2 278 079 T3

5
 10
 15
 20

```

    ggggctgccg ttttctggg cagtgggtcc cagagagtca gagctggcac cctcagtgc 2940
    ccccttttgg agagatgagc tgtatcacct gcagatgtgg ggcaggggtg cctcactgtg 3000
    agcgggatga ctgttcaactg ccactgtcct gtggctcggg gaaggagagt cgatgctgtt 3060
    cccgctgcac ggcccaccgg cggccagccc cagagaccag aactgatcca gagctggaga 3120
    aagaagccga aggcctcttag ggagcagcca gagggccaag tgaccaagag gatggggcct 3180
    gagctgggga aggggtggca tcgaggacct tcttgcatte tcctgtggga agcccagtgc 3240
    ctttctctcc ctgtctctgc tctactccca cccccactac ctctgggaac cacagctcca 3300
    caagggggag aggcagctgg gccagaccga ggtcacagcc actccaagtc ctgcctctgcc 3360
    accctcggcc tctgtcctgg aagccccacc cctttcctcc tgtacataat gtcactggct 3420
    tgttgggatt ttttaatttat cttcactcag caccaagggc ccccgacact ccactcctgc 3480
    tgcccctgag ctgagcagag tcattattgg agagttttgt atttattaaa acatttcttt 3540
    ttcagtcaaa aaaaaaaaaa a 3561
  
```

25 <210> 44
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> SEC ID n° 44

35
 40
 45
 50

```

    Met Pro Ser Leu Pro Ala Pro Pro Ala Pro Leu Leu Leu Leu Gly Leu
    1 5 10 15

    Leu Leu Leu Gly Ser Arg Pro Ala Arg Gly Ala Gly Pro Glu Pro Pro
    20 25 30

    Val Leu Pro Ile Arg Ser Glu Lys Glu Pro Leu Pro Val Arg Gly Ala
    35 40 45

    Ala Gly Cys Thr Phe Gly Gly Lys Val Tyr Ala Leu Asp Glu Thr Trp
    50 55 60

    His Pro Asp Leu Gly Glu Pro Phe Gly Val Met Arg Cys Val Leu Cys
    65 70 75 80

    Ala Cys Glu Ala Thr Gly Thr Leu Arg Pro Arg Glu Met Lys
    85 90
  
```

55 <210> 45
 <211> 4049
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 45

5	gcgggccgcac tcagcgccac gcgtcgaaaag cgcaggcccc gaggaacccgc cgcactgaca	60
	gtatgagccg cacagcctac acgggtgggag ccctgcttct cctcttgggg accctgctgc	120
	cggctgctga agggaaaaag aaagggtccc aagggtgcat ccccccgccca gacaaggccc	180
10	agcacaatga ctgagagcag actcagtcgc ccagcagcc tggctccagg aaccgggggc	240
	ggggccaagg gcggggcact gccatgcccc gggaggagggt gctggagtcc agccaagagg	300
	ccctgcatgt gacggagcgc aaatacctga agcagagactg gtgcaaaacc cagccgctta	360
15	agcagaccat ccacgaggaa ggctgcaaca gtcgcacccat catcaaccgc ttctgttacg	420
	gccagtgcaa ctctttctac atccccaggc acatccggaa ggaggaagggt tcctttcagt	480
	cctgctcctt ctgcaagccc aagaaattca ctaccatgat ggtcacactc aactgcccctg	540
20	aactacagcc acctaccaag aagaagagag tcacacgtgt gaagcagtgt cgttgcatat	600
	ccatcgattt ggattaagcc aaatccagggt gcaccagca tgccttagga atgcagcccc	660
	aggaagtccc agacctaaaa caaccagatt cttacttggc ttaaacctag aggccagaag	720
25	aacccccagc tgcctcctgg caggagcctg cttgtgcgta gttcgtgtgc atgagtgtgg	780
	atgggtgcct gtgggtgttt ttagacacca gagaaaacac agtctctgct agagagcact	840
	ccctattttg taaacatata tgctttaatg gggatgtacc agaaaccac ctcaccccg	900
30	ctcacatcta aaggggcggg gccgtggtct ggttctgact ttgtgttttt gtgccctect	960
	ggggaccaga atctcctttc ggaatgaatg ttcattggaag aggtcctctt gagggcaaga	1020
	gacctgtttt agtgtgcat tcgacatgga aaagtccttt taacctgtgc ttgcatctc	1080
35	ctttcctect cctcctcaca atccatctct tcttaagttg atagtgacta tgtcagtcta	1140
	atctcttgtt tgccaagggt cctaaattaa ttcacttaac catgatgcaa atgtttttca	1200
	ttttgtgaag accctccaga ctctgggaga ggctgggtgtg ggcaaggaca agcaggatag	1260
	tggagtgaga aagggagggt ggagggtgag gccaaatcag gtccagcaaa agtcagtagg	1320
40	gacattgcag aagcttgaaa ggccaatacc agaacacagg ctgatgcttc tgagaaagtc	1380
	ttttcctagt atttaacaga acccaagtga acagaggaga aatgagattg ccagaaagtg	1440
	attaactttg gccgttgcaa tctgctcaaa cctaaccaca aactgaaaac ataaatactg	1500
45	accactccta tgttcggacc caagcaagtt agctaaacca aaccaactcc tctgctttgt	1560
	ccctcaggtg gaaaagagag gtagtttaga actctctgca taggggtggg aattaatcaa	1620
	aaacckcaga ggctgaaatt cctaatacct ttcctttatc gtggttatag tcagctcatt	1680
50	tccattccac tatttcccat aatgcttctg agagccacta acttgattga taaagatcct	1740
	gcctctgctg agtgtacctg acagtaagtc taaagatgar agagtttagg gactactctg	1800
	ttttagcaag aratatcttg ggggtctttt tgttttaact attgtcagga gattgggcta	1860
55	ragagaagac gacgagagta aggaataaaa gggrattgcc tctggctaga gagtaagtta	1920
	gggtgtaata cctggtagaa atgtaaggga tatgacctcc cttctcttat gtgctcactg	1980
	aggatctgag gggaccctgt taggagagca tagcatcatg atgtattagc tgttcactctg	2040
60	ctactgggtg gatggacata actattgtaa ctattcagta tttactggta ggcactgtcc	2100
	tctgattaaa cttggcctac tggcaatggc tacttaggat tgatctaagg gccaaagtgc	2160
65	aggggtgggtg aactttattg tactttggat ttgggttaacc tgttttcttc aagcctgagg	2220

ES 2 278 079 T3

	ttttatatac aaactccctg aatactcttt ttgccttgta tcttctcage ctccctagcca	2280
	agtcctatgt aatatggaaa acaaacactg cagacttgag attcagttgc cgatcaaggc	2340
5	tctggcattc agagaaccct tgcaactcga gaagctgttt ttatttcggt tttgttttga	2400
	tccagtgtct tcccatctaa caactaaaca ggagccattt caaggcggga gatattttaa	2460
	acacccaaaa tgttgggtct gattttcaaa cttttaaact cactactgat gattctcacg	2520
10	ctaggcgaat ttgtccaaac acatagtgtg tgtgttttgt atacactgta tgacccacc	2580
	ccaaatcttt gtattgtcca cattctccaa caataaagca cagagtggat ttaattaagc	2640
	acacaaatgc taaggcagaa ttttgagggt gggagagaag aaaagggaag gaagctgaaa	2700
15	atgtaaaacc acaccagga gaaaaaatga cattcagaac cagcaaacac tgaatttctc	2760
	ttgttgtttt aactctgcca caagaatgca atttcgttaa tggagatgac ttaagttggc	2820
	agcagtaatc ttcttttagg agcttgtacc acagtcttgc acataagtgc agatttggct	2880
20	caagtaaaga gaatttcctc aacactaact tcaactggat aatcagcage gtaactacc	2940
	taaaagcata tcaactagcca aagagggaaa tatctgttct tcttactgtg cctatattaa	3000
	gactagtaca aatgtggtgt gtcttccaac ttccattgaa aatgccatat ctataccata	3060
25	ttttattcga gtcactgat atgtaatgat atatttttctc attattatag tagaatattt	3120
	ttatggcaag atatttgtgg tcttgatcat acctattaaa ataatgccaa acaccaaata	3180
	tgaattttat gatgtacact ttgtgcttgg cattaaaaga aaaaaacaca catcctggaa	3240
	gtctgtaagt tgttttttgt tactgtagggt cttcaaagtt aagagtgtaa gtgaaaaatc	3300
30	tgaggagag gataatttcc actgtgtgga atgtgaatag ttaaatgaaa agttatgggt	3360
	atttaaatgta attattactt caaatccttt ggtcactgtg atttcaagca tgttttcttt	3420
	ttctccttta tatgactttc tctgagttgg gcaaagaaga agctgacaca ccgtatgttg	3480
35	ttagagtctt ttatctggtc aggggaaaca aaatcttgac ccagctgaac atgtcttcct	3540
	gagtcagtgc ctgaatcttt atttttttaa ttgaatgttc cttaaagggt aacatttcta	3600
	aagcaatatt aagaaagact ttaaatgtta ttttggaaga cttacgatgc atgtatacaa	3660
40	acgaatagca gataatgat actagttcac acataaagtc cttttaagga gaaaatctaa	3720
	aatgaaaagt ggataaacag aacatttata agtgatcagt taatgcctaa gagtgaaagt	3780
	agttctattg acattcctca agatatttaa tatcaactgc attatgtatt atgtctgctt	3840
45	aaatcattta aaaacggcaa agaattatat agactatgag gtaccttgct gtgtaggagg	3900
	atgaaagggg agttgatagt ctcataaaac taatttggct tcaagtttca tgaatctgta	3960
	actagaattt aattttcacc ccaataatgt tctatatagc ctttgctaaa gagcaactaa	4020
50	taaattaaac ctattctttc aaaaaaaaaa	4049

<210> 46

55 <211> 184

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 46

5 Met Ser Arg Thr Ala Tyr Thr Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Thr Leu Leu Pro Ala Ala Glu Gly Lys Lys Gly Ser Gln Gly Ala
20 25 30

10 Ile Pro Pro Pro Asp Lys Ala Gln His Asn Asp Ser Glu Gln Thr Gln
35 40 45

15 Ser Pro Gln Gln Pro Gly Ser Arg Asn Arg Gly Arg Gly Gln Gly Arg
50 55 60

Gly Thr Ala Met Pro Gly Glu Glu Val Leu Glu Ser Ser Gln Glu Ala
65 70 75 80

20 Leu His Val Thr Glu Arg Lys Tyr Leu Lys Arg Asp Trp Cys Lys Thr
85 90 95

Gln Pro Leu Lys Gln Thr Ile His Glu Glu Gly Cys Asn Ser Arg Thr
100 105 110

25 Ile Ile Asn Arg Phe Cys Tyr Gly Gln Cys Asn Ser Phe Tyr Ile Pro
115 120 125

30 Arg His Ile Arg Lys Glu Glu Gly Ser Phe Gln Ser Cys Ser Phe Cys
130 135 140

Lys Pro Lys Lys Phe Thr Thr Met Met Val Thr Leu Asn Cys Pro Glu
145 150 155 160

35 Leu Gln Pro Pro Thr Lys Lys Lys Arg Val Thr Arg Val Lys Gln Cys
165 170 175

Arg Cys Ile Ser Ile Asp Leu Asp
180

<210> 47

<211> 1386

45 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 47

50 gctcctcgcc cgcgcctgc cccaggatg gtccgcgcga ggcaccagcc gggtaggctt 60
tgctcctgc tgctgctgct ctgccagttc atggaggacc gcagtgccca ggctgggaac 120
tgctggctcc gtcaagcgaa gaacggccgc tgccaggtcc tgtacaagac cgaactgagc 180
aaggaggagt gctgcagcac cggccggctg agcacctcgt ggaccgagga ggacgtgaat 240
gacaacacac tcttcaagtg gatgattttc aacgggggag ccccaactg catccctgt 300
aaagaaacgt gtgagaacgt ggactgtgga cctgggaaaa aatgccgaat gaacaagaag 360
60 aacaaacccc gctgcgtctg cgcgccggat tgttccaaca tcacctggaa gggctccagtc 420
tgcgggctgg atgggaaaac ctaccgcaat gaatgtgcac tcctaaaggc aagatgtaaa 480
gagcagccag aactggaagt ccagtaccaa ggcagatgta aaaagacttg tcgggatgtt 540
65 ttctgtccag gcagctccac atgtgtggtg gaccagacca ataatgccta ctgtgtgacc 600

ES 2 278 079 T3

```

    tgtaatcggg tttgcccaga gcctgcttcc tctgagcaat atctctgtgg gaatgatgga    660
    gtcacctact ccagtgcctg ccacctgaga aaggctacct gcctgctggg cagatctatt    720
5    ggattagcct atgagggaaa gtgtatcaaa gcaaagtcct gtgaagatat ccagtgcact    780
    ggtgggaaaa aatgtttatg ggatttcaag gttgggagag gccggtgttc cctctgtgat    840
    gagctgtgcc ctgacagtaa gtcggatgag cctgtctgtg ccagtgacaa tgccacttat    900
10   gccagcgagt gtgccatgaa ggaagctgcc tgctcctcag gtgtgctact ggaagtaaag    960
    cactccggat cttgcaactg aatctgcccg taaaacctga gccattgatt cttcagaact   1020
    ttctgcagtt ttgacttca tagattatgc tttaaaaaat tttttttaac ttattgcata   1080
15   acagcagatg ccaaaaaaca aaaaagcatc tactgcaag tcacataaaa atgcaacgct   1140
    gtaatatggc tgtatcagag ggctttgaaa acatacactg agctgcttct gcgctgttgt   1200
    tgtccgtatt taaacaacag ctcccctgta ttcccccatc tagccatttc ggaagacacc   1260
20   gaggaagagg aggaagatga agaccaggac tacagctttc ctatatcttc tattctagag   1320
    tggtaaaactc tctataagtg ttcagtgttc acatagcctt tgtgcaaaaa aaaaaaaaaa   1380
    aaaaaa                                     1386

```

<210> 48

<211> 317

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 48

```

    Met Val Arg Ala Arg His Gln Pro Gly Gly Leu Cys Leu Leu Leu Leu
    1          5          10          15
40   Leu Leu Cys Gln Phe Met Glu Asp Arg Ser Ala Gln Ala Gly Asn Cys
    20          25          30
    Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
    35          40          45
45   Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
    50          55          60
    Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
    65          70          75          80
    Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
    85          90          95
55   Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn
    100         105         110
    Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
    115         120         125
60   Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
    130         135         140
65

```

ES 2 278 079 T3

Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 145 150 155 160
 5 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 165 170 175
 10 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
 180 185 190
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 195 200 205
 15 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 210 215 220
 20 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 225 230 235 240
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 245 250 255
 25 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 260 265 270
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 275 280 285
 30 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 290 295 300
 35 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 305 310 315

<210> 49

<211> 699

40 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 49

45 atggagcgct gccccagcct aggggtcacc ctctacgccc tgggtggtggt cctggggctg 60
 cgggcgacac cggccggcgg ccagcactat ctccacatcc gcccggcacc cagcgacaac 120
 50 ctgcccctgg tggacctcat cgaacaccca gaccctatct ttgaccccaa ggaaaaggat 180
 ctgaacgaga cgctgctgcg ctcgctgctc gggggccact acgaccagg cttcatggcc 240
 acctcgcccc ccgaggaccg gcccgggcgg ggcgggggtg cagctggggg cgcgaggac 300
 55 ctggcggagc tggaccagct gctgcggcag cggccgtcgg gggccatgcc gagcgagatc 360
 aaagggctag agttctccga gggcttggcc cagggaaga agcagcgctt aagcaagaag 420
 ctgcggagga agttacagat gtggctgtgg tcgcagacat tctgccccgt gctgtacgcy 480
 60 tggaaacgacc tgggcagccg cttttggccg cgctacgtga aggtgggcag ctgcttcagt 540
 aagcgctcgt gctccgtgcc cgagggcag gtgtgcaagc cgtccaagtc cgtgcacctc 600
 acggtgctgc ggtggcgtg tcagcggcgc gggggccagc gctgcggctg gattcccatc 660
 65 cagtacccca tcatttccga gtgcaagtgc tcgtgctag 699

ES 2 278 079 T3

<210> 50

<211> 232

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 50

```

10      Met Glu Arg Cys Pro Ser Leu Gly Val Thr Leu Tyr Ala Leu Val Val
       1          5          10          15

15      Val Leu Gly Leu Arg Ala Thr Pro Ala Gly Gly Gln His Tyr Leu His
              20          25          30

20      Ile Arg Pro Ala Pro Ser Asp Asn Leu Pro Leu Val Asp Leu Ile Glu
              35          40          45

25      His Pro Asp Pro Ile Phe Asp Pro Lys Glu Lys Asp Leu Asn Glu Thr
              50          55          60
       Leu Leu Arg Ser Leu Leu Gly Gly His Tyr Asp Pro Gly Phe Met Ala
       65          70          75          80

30      Thr Ser Pro Pro Glu Asp Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly
              85          90          95

       Gly Ala Glu Asp Leu Ala Glu Leu Asp Gln Leu Leu Arg Gln Arg Pro
       100          105          110

35      Ser Gly Ala Met Pro Ser Glu Ile Lys Gly Leu Glu Phe Ser Glu Gly
       115          120          125

       Leu Ala Gln Gly Lys Lys Gln Arg Leu Ser Lys Lys Leu Arg Arg Lys
       130          135          140

40      Leu Gln Met Trp Leu Trp Ser Gln Thr Phe Cys Pro Val Leu Tyr Ala
       145          150          155          160

       Trp Asn Asp Leu Gly Ser Arg Phe Trp Pro Arg Tyr Val Lys Val Gly
              165          170          175

45      Ser Cys Phe Ser Lys Arg Ser Cys Ser Val Pro Glu Gly Met Val Cys
              180          185          190

       Lys Pro Ser Lys Ser Val His Leu Thr Val Leu Arg Trp Arg Cys Gln
       195          200          205

50      Arg Arg Gly Gly Gln Arg Cys Gly Trp Ile Pro Ile Gln Tyr Pro Ile
       210          215          220
       Ile Ser Glu Cys Lys Cys Ser Cys
       225          230

```

<210> 51

60 <211> 804

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

65

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 51

```

5      atgcatctcc tcttatttca gctgctggta ctctgcctc taggaaagac cacacggcac      60
      caggatggcc gccagaatca gagttctctt tccccgtac tcctgccaag gaatcaaaga      120
      gagcttccca caggcaacca tgaggaagct gaggagaagc cagatctggt tgtcgcagtg      180
      ccacaccttg tagccaccag ccctgcaggg gaaggccaga ggcagagaga gaagatgctg      240
10     tccagatttg gcaggttctg gaagaagcct gagagagaaa tgcattccatc cagggactca      300
      gatagtgagc ccttcccacc tgggaccagg tccctcatcc agccgataga tggaatgaaa      360
      atggagaaat ctctcttctg ggaagaagcc aagaaattct ggcaccactt catgttcaga      420
15     aaaactccgg cttctcaggg ggtcatcttg cccatcaaaa gccatgaagt acattgggag      480
      acctgcagga cagtgcctt cagccagact ataaccacg aaggctgtga aaaagtagtt      540
      gttcagaaca acctttgctt tgggaaatgc gggctctgtt attttcttgg agccgcgcag      600
20     cactcccata cctctgctc tcaactgttg cctgccaagt tcaccacgat gcacttgcca      660
      ctgaactgca ctgaactttc ctccgtgatc aaggtggtga tgcctggtga ggagtgccag      720
      tgcaaggatga agacggagca tgaagatgga cacatcctac atgctggctc ccaggattcc      780
25     tttatcccag gagtttcagc ttga      804

```

<210> 52

30 <211> 267

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

35 <400> SEC ID n° 52

```

      Met His Leu Leu Leu Phe Gln Leu Leu Val Leu Leu Pro Leu Gly Lys
      1              5              10              15
40     Thr Thr Arg His Gln Asp Gly Arg Gln Asn Gln Ser Ser Leu Ser Pro
      20              25              30
45     Val Leu Leu Pro Arg Asn Gln Arg Glu Leu Pro Thr Gly Asn His Glu
      35              40              45
      Glu Ala Glu Glu Lys Pro Asp Leu Phe Val Ala Val Pro His Leu Val
      50              55              60
50     Ala Thr Ser Pro Ala Gly Glu Gly Gln Arg Gln Arg Glu Lys Met Leu
      65              70              75              80
55     Ser Arg Phe Gly Arg Phe Trp Lys Lys Pro Glu Arg Glu Met His Pro
      85              90              95

```

60

65

ES 2 278 079 T3

Ser Arg Asp Ser Asp Ser Glu Pro Phe Pro Pro Gly Thr Gln Ser Leu
 100 105 110
 5 Ile Gln Pro Ile Asp Gly Met Lys Met Glu Lys Ser Pro Leu Arg Glu
 115 120 125
 10 Glu Ala Lys Lys Phe Trp His His Phe Met Phe Arg Lys Thr Pro Ala
 130 135 140
 Ser Gln Gly Val Ile Leu Pro Ile Lys Ser His Glu Val His Trp Glu
 145 150 155 160
 15 Thr Cys Arg Thr Val Pro Phe Ser Gln Thr Ile Thr His Glu Gly Cys
 165 170 175
 Glu Lys Val Val Val Gln Asn Asn Leu Cys Phe Gly Lys Cys Gly Ser
 180 185 190
 20 Val His Phe Pro Gly Ala Ala Gln His Ser His Thr Ser Cys Ser His
 195 200 205
 Cys Leu Pro Ala Lys Phe Thr Thr Met His Leu Pro Leu Asn Cys Thr
 210 215 220
 25 Glu Leu Ser Ser Val Ile Lys Val Val Met Leu Val Glu Glu Cys Gln
 225 230 235 240
 30 Cys Lys Val Lys Thr Glu His Glu Asp Gly His Ile Leu His Ala Gly
 245 250 255
 Ser Gln Asp Ser Phe Ile Pro Gly Val Ser Ala
 260 265
 35

<210> 53

<211> 1523

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 53

ctggcgcggg cgggagctgc ggcggataacc cttgcgtgct gtggagaccc tactctcttc 60
 gctgagaacg gccgctagcg gggactgaag gccgggagcc cactcccgac ccggggctag 120
 50 cgtgcgtccc tagagtcgag cggggcaagg gagccagtgg ccgccgacgg gggaccggga 180
 aacttttctg ggctcctggg cgcgccctgt agccgcgctc catgctcgg cagcggcccg 240
 aaaccagcc ccgccgtga cggcgcccg cgtccgggc agggcccatg ccctgcgcgc 300
 55 tccgggggtc gtaggctgcc gccgagccgg ggctccggaa gccggcgggg gcgcgcgggc 360
 cgtgcggggc gtcaatggat cgccactcca gctacatctt catctggctg cagctggagc 420
 tctgcgccat ggccgtgctg ctacacaaag gtgaaattcg atgctactgt gatgctgccc 480
 60 actgtgtagc cactggttat atgtgtaaat ctgagctcag cgcctgcttc tctagacttc 540
 ttgatcctca gaactcaaat tccccactca cccatggctg cctggactct cttgcaagca 600

65

ES 2 278 079 T3

cgacagacat ctgccaagcc aaacaggccc gaaaccactc tggcaccacc ataccacacat 660
 tggaatgctg tcatgaagac atgtgcaatt acagagggct gcacgatgtt ctctctcctc 720
 5 ccaggggtga ggccctcagga caaggaaaca ggtatcagca tgatggtagc agaaacctta 780
 tcaccaaggt gcaggagctg acttcttcca aagagttgtg gttccgggca gcggtcattg 840
 ccgtgcccac tgctggaggg ctgatttttag tgttgcttat tatgttggcc ctgaggatgc 900
 10 ttcgaagtga aaataagagg ctgcaggatc agcggcaaca gatgctctcc cgtttgcact 960
 acagctttca cggacaccat tccaaaaagg ggcagggtgc aaagttagac ttggaatgca 1020
 tgggtgccggt cagtgggcac gagaactgct gtctgacctg tgataaaatg agacaagcag 1080
 15 acctcagcaa cgataagatc ctctcgttg ttcactgggg catgtacagt gggcacggga 1140
 agctggaatt cgtatgacgg agtcttatct gaactacact tactgaacag cttgaaggcc 1200
 ttttgagttc tgctggacag gagcacttta tctgaagaca aactcattta atcatctttg 1260
 20 agagacaaaa tgacctctgc aaacagaatc ttggatattt cttctgaagg attatttgca 1320
 cagacttaaa tacagttaaa tgtgttattt gcttttaaaa ttataaaaag caaagagaag 1380
 actttgtaca cactgtcacc agggttattt gcatccaagg gagctggaat tgagtaccta 1440
 25 aataaacaaa aatgtgccct atgtaagctt ctacatcttg atttattgta aagatttaaa 1500
 agaaatatat atattttgtc tga 1523

30 <210> 54
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> SEC ID n° 54

40 Met Asp Arg His Ser Ser Tyr Ile Phe Ile Trp Leu Gln Leu Glu Leu
 1 5 10 15
 Cys Ala Met Ala Val Leu Leu Thr Lys Gly Glu Ile Arg Cys Tyr Cys
 20 25 30
 45 Asp Ala Ala His Cys Val Ala Thr Gly Tyr Met Cys Lys Ser Glu Leu
 35 40 45
 50 Ser Ala Cys Phe Ser Arg Leu Leu Asp Pro Gln Asn Ser Asn Ser Pro
 50 55 60
 Leu Thr His Gly Cys Leu Asp Ser Leu Ala Ser Thr Thr Asp Ile Cys
 65 70 75 80
 55 Gln Ala Lys Gln Ala Arg Asn His Ser Gly Thr Thr Ile Pro Thr Leu
 85 90 95
 60 Glu Cys Cys His Glu Asp Met Cys Asn Tyr Arg Gly Leu His Asp Val
 100 105 110
 Leu Ser Pro Pro Arg Gly Glu Ala Ser Gly Gln Gly Asn Arg Tyr Gln
 115 120 125

ES 2 278 079 T3

His Asp Gly Ser Arg Asn Leu Ile Thr Lys Val Gln Glu Leu Thr Ser
130 135 140

5 Ser Lys Glu Leu Trp Phe Arg Ala Ala Val Ile Ala Val Pro Ile Ala
145 150 155 160

10 Gly Gly Leu Ile Leu Val Leu Leu Ile Met Leu Ala Leu Arg Met Leu
165 170 175

Arg Ser Glu Asn Lys Arg Leu Gln Asp Gln Arg Gln Gln Met Leu Ser
180 185 190

15 Arg Leu His Tyr Ser Phe His Gly His His Ser Lys Lys Gly Gln Val
195 200 205

Ala Lys Leu Asp Leu Glu Cys Met Val Pro Val Ser Gly His Glu Asn
210 215 220

20 Cys Cys Leu Thr Cys Asp Lys Met Arg Gln Ala Asp Leu Ser Asn Asp
225 230 235 240

25 Lys Ile Leu Ser Leu Val His Trp Gly Met Tyr Ser Gly His Gly Lys
245 250 255

Leu Glu Phe Val
260

30

35

40

45

50

55

60

65